FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N° 7

RECHERCHES
SUR
LA PHOSPHATASÉMIE A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 27 Mai 1944

PAR

Jean L. MARCELET
PHARMACIEN
LAURÉAT DE LA FACULTÉ
né le 23 Juin 1918, à Nice.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Examinateurs de la Thèse { MM. J. ROCHE, *Président*, DUBOULOZ, DERRIEN, } *Assesseurs.*

MAURICE DECLUME
IMPRIMEUR
LONS-LE-SAUNIER
1944

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 7

RECHERCHES
SUR
LA PHOSPHATASÉMIE A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 27 Mai 1944

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

Jean L. MARCELET
PHARMACIEN
LAURÉAT DE LA FACULTÉ
né le 23 Juin 1918, à Nice.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Examinateurs de la Thèse { MM. J. ROCHE, *Président*, DUBOULOZ, DERRIEN, } *Assesseurs.*

MAURICE DECLUME
IMPRIMEUR
LONS-LE-SAUNIER
1944

SERMENT DES APOTHICAIRES.

Chrestiens et craignans Dieu

Je jure et promets devant Dieu, Autheur et Créateur de toutes choses, unique en Essence et distingué en Trois Personnes Eternellement bien heureuses que j'observeroy de poinct en poinct tous ces articles suyvans.

Et premièrement je jure et promets de vivre et mourir en la Foy Chrestienne.

Item d'aymer et honorer mes parens le mieux qu'il me sera possible.

Item d'honorer, respecter et faire servir, en tant qu'en moy sera non seulement aux Docteurs Médecins qui m'auront instruict en la cognoissance des preyceptes de la Pharmacie, mais aussi à mes Preycepteurs et Maistres Pharmaciens sous lesquels j'auray appris mon mestier.

Item de ne médire d'aucun de mes anciens Docteurs, Maistres Pharmaciens ou autres quels qu'ils soyent.

Item de rapporter tout ce qui me sera possible pour l'honneur, la gloire, l'ornement et la majesté de la Médecine.

Item de n'enseigner poinct aux idiots les secrets et raretés d'icelle.

Item de ne faire rien témérairement sans advis du Médecin ou sous espérance de lucre tant seulement.

Item de ne donner aucun Médicament purgatif aux malades affligés de quelque maladie aigue que premièrement je n'aye pris conseil de quelque Docte Médecin.

Item de ne toucher aucunement aux parties honteuses et deffendues des femmes que ce ne soit par grande nécessité, c'est à dire lorsqu'il sera question d'appliquer dessus quelque remède.

Item de ne découvrir à personne les secrets que l'on m'aura fidèlement commis.

Item de ne donner jamais à boyre aucune sorte de poysons et conseiller jamais d'en donner non pas mesme à ses plus grands ennemis.

Item de ne donner jamais à boyre aucune potion abortive.

Item de n'essayer jamais de faire sortir le fruict hors du ventre de sa mère en quelque façon que ce soit, que ce ne soit par advis de Médecin.

Item d'exécuter de poinct en poinct les Ordonnances des Médecins sans y adjouster ou diminuer en tant qu'elles seront faictes selon l'Art.

Item de ne me servir jamais d'aucun succédané ou substitut sans le conseil de quelqu'autre plus sage que moy.

Item de désavouer et füyr comme la peste la façon de practiquer scandaleuse et totalement pernicieuse de laquelle se servent aujourd'huy les charlatans empiricques et souffleurs d'Alchymie, à la grande honte des Magistrats qui les tolèrent.

Item de donner ayde et secours indifférement à tous ceux qui m'employeront.

Et finalement de ne tenir aucune mauvaise et vieille drogue dans ma Boutique.

Le Seigneur me bénisse tousjours tant que j'observeroy ces choses.

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE

DE

MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL *Assesseur :* F. MERCIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE
OLMER, GAUJOUX, COTTE, AUBARET

Chargé de cours honoraire : TIAN.

Secrétaire : J. COMTE *Bibliothécaire :* Mme PEROL.

Professeurs :

Anatomie	MM.	SALMON
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale		CORNIL
Bactériologie		ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie		RIMATTEI
Chimie médicale		ROCHE
Clinique chirurgicale		FIOLLE
Clinique chirurgicale		BOURDE
Clinique exotique		HECKENROTH
Clinique des maladies nerveuses		ROGER
Clinique médicale		AUDIBERT
Clinique médicale		MATTEI
Clinique médicale		MONGES
Clinique médicale infantile		GIRAUD
Clinique obstétricale		VAISSIÈRE
Clinique ophtalmologique		JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique		BREMOND
Clinique urologique		CHAUVIN
Histoire naturelle		N...
Histologie		ROMIEU
Hygiène générale et coloniale		VIOLLE
Médecine légale		N...
Parasitologie		JOYEUX
Pathologie chirurgicale		MOIROUD
Pharmacodynamie et matière médicale		MERCIER
Pharmacie		VIGNOLI
Physiologie		MORIN
Physique		CHEVALLIER
Thérapeutique		POINSO
Professeur sans chaire		POURSINES
Professeur sans chaire		DUBOULOZ
Professeur sans chaire		SAUTET

Chargés de cours :

Clinique dermatologique ..... VIGNE
Hydrologie clinique et thérapeutique ..... PIERI

Agrégés en exercice :

MM. BERTHIER	MM. ARNOUX	MM. PAILLAS
BALANSARD	CHOSSON	AUDIER
BRAHIC	DELPHAUT	DOR
FIGARELLA	R. IMBERT.	RECORDIER

Chargés des fonctions d'agrégés :

Chimie médicale ..... DERRIEN
Physiologie ..... DONNET
Physique médicale ..... ROUX
Anatomie ..... GRISOLI

Chargés de Cours complémentaires :

Anatomie descriptrice et topographique ..... SALMON
Chimie minérale ..... ARNOUX
Clinique de la tuberculose ..... BERTHIER
Clinique des maladies contagieuses ..... PERIOT
Clinique chirurgicale infantile ..... R. IMBERT
Clinique stomatologique ..... ACHARD
Clinique gynécologique ..... FIGARELLA
Médecine opératoire ..... DOR
Microbiologie (Pharmacie) ..... BOYER
Neuro-Chirurgie ..... ARNAUD
Obstétrique ..... CHOSSON
Pharmacodynamie (Pharmacie) ..... DELPHAUT
Psychiatrie ..... ALLIEZ
Physiologie végétale ..... PÉLISSIER
Toxicologie ..... GUILLOT

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Jean ROCHE

membre correspondant de l'académie de médecine

dont j'ai eu l'honneur d'être l'élève.

L'amitié qu'il témoignait à ma famille et qu'il a étendu jusqu'à moi, me fut toujours aussi précieuse que les conseils et les encouragements qu'il m'a prodigués pour mener à bien cette thèse. Il restera pour moi le Maître auquel j'ai voué admiration, gratitude et affection.

A MON PÈRE, HENRI MARCELET

DOCTEUR EN PHARMACIE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
LAURÉAT DE L'INSTITUT

dont la vie et la carrière scientifique sont pour moi un modèle. Il restera toujours pour moi l'exemple de la modestie, du travail obscur et de la persévérance.

et

A MA MÈRE, RÉGINE MARCELET

PHARMACIEN

Sa vie professionnelle, son dévouement inlassable et son courage sont pour moi la plus belle ligne de conduite.

Par leur abnégation, leur tendresse, leur sollicitude toujours en éveil, ils ont fait de moi ce que je suis. Que ce trop modeste travail soit pour eux un témoignage de ma reconnaissance pour les sacrifices constants qu'ils se sont imposés avec une affection sans défaillance.

A MA SŒUR, PIERRETTE MARCELET

ASSISTANTE SOCIALE

A MON FRÈRE, YVES MARCELET

DOCTEUR EN PHARMACIE

AU DOCTEUR J. BALANSARD

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
PHARMACIEN-CHEF DES HÔPITAUX DE MARSEILLE

qui m'a toujours témoigné un intérêt dont je ne saurais lui être trop reconnaissant. En souvenir de mon court Internat, avec l'hommage de mon respectueux dévouement.

A MON JURY DE THÈSE

Ma reconnaissance et mon respect.

A MONSIEUR NGUYEN VAN THOAI

qui a bien voulu me guider dans la partie technique de ce travail en me faisant profiter de ses avis que j'ai reçus avec grande reconnaissance.

ET A MES CAMARADES DU LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE.

INTRODUCTION.

Intérêt physiologique et médical des phosphatases sanguines.

Au cours de ces dernières années, le taux de la phosphatasémie a retenu l'attention des médecins en tant qu'élément semeiologique du diagnostic de certains états pathologiques ; l'expérience en a consacré la valeur et rangé ce dosage parmi les tests biologiques que la Clinique peut demander au Laboratoire.

Les travaux de Baudoin [22], Robison et Martland [127], Roche [129], Roche et Baudoin [135], Roche, Nguyen van Thoai et Baudoin [134], Schoonover et Ely [145], sur les hématies, ceux de Fiessinger et Boyer [57], Roche [128], Umeno [164] sur les globules blancs, ont montré que ces éléments renfermaient un système phosphatasique assez stable ; il en est de même du sérum et du plasma. Les éléments figurés du sang ont une teneur en enzyme peu variable, alors que le sérum ou le plasma contiennent le « trop plein » des phosphatases des organes (os, rein, foie, intestin, prostate, etc...) de ce fait le sérum reflète dans une certaine mesure l'activité enzymatique de ceux-ci et semble plus apte à en traduire les troubles organiques et fonctionnels.

L'étude de la phosphatasémie a fait l'objet d'un nombre considérable de recherches poursuivies en Allemagne, en Angleterre, aux Etats-Unis, en France, en Italie et au Japon. Dans la première partie de ce travail, nous ne résumerons que ceux relatifs à la physiologie et à la pathologie.

Définition et classification des phosphatases.

La plupart des processus physiologiques s'opérant dans les tissus et les humeurs mettent en jeu des catalyseurs spécifiques doués d'une très grande activité chimique : les enzymes.

Ces catalyseurs participent synergiquement aux oxydations, oxydoréductions, aux fermentations, à la digestion, à la contraction musculaire. Parmi eux, les phosphatases ont retenu l'attention des chercheurs. Suzuki, Yoshimura, Takaishi [157] notèrent dès 1907, l'aptitude de certains tissus à hydrolyser les esters phosphoriques pour les dédoubler en acide phosphorique et alcool. La présence des phosphatases a, depuis, été signalée dans presque toutes les cellules des animaux, des végétaux supérieurs, des moisissures et des bactéries.

Depuis 1912, les travaux de Demuth, Grosser, Hussler, Kay et Robison, ont permis de les localiser dans les organes d'absorption et d'élimination ainsi que dans le sang à l'état normal (Demuth [51]). La spécificité des phosphatases vis-à-vis de certains substrats a permis à Folley et Kay d'établir une classification basée sur la nature des corps hydrolysés. C'est ainsi que l'on distingue :

1° des phosphatases spécifiques d'un type de liaison :

— Phosphomonoestérases hydrolysant les monoesters de l'acide orthophosphorique (os, rein, foie, intestin, sérum, cerveau) ;

— Phosphodiestérases dédoublant les diesters de l'acide orthophosphorique (foie, rein) ;

— Pyrophosphatases actives sur les sels et esters de l'acide pyrophosphorique (foie, rein, intestin, hématies) ;

— Phosphoamidases qui hydrolysent les amides de l'acide orthophosphorique (rein) ;

2° des phosphatases spécifiques d'un substrat ou d'un groupe de substrats :

— Adénylpyrophosphatases agissant sur l'acide adénylpyrophosphorique (foie, intestin, os) ;

— Cholinephosphatases actives sur les diesters de l'acide glycerophosphorique (choline ou colamine), (foie, intestin) ;

— Hexosediphosphatases dédoublant les acides hexosediphosphoriques (foie, rein) ;

— Métaphosphatases hydrolysant l'acide métaphosphorique (foie, rein) ;

— 5-nucléotidase qui agit sur les acides nucléotide 5-phosphoriques (testicules, nerfs) ;

— Polynucléotidases actives sur les acides nucléiques (intestin, pancréas) ;

— Polyphosphatases dédoublant l'acide triphosphorique et ses homologues (intestin) ;

— Phytase hydrolysant l'acide inositohexaphosphorique (rein, hématies).

Isodynamie.

L'action des phosphomonoestérases ou des pyrophosphatases sur le β-glycérophosphate ou le pyrophosphate de soude, n'est pas le fait d'une seule phosphomonoestérase ou d'une seule pyrophosphatase, chacune des actions est dévolue à plusieurs enzymes qui, malgré leur spécificité sur un type de substrat et leurs propriétés particulières agissent dans des conditions d'hydrolyse et de pH différents ([17, 18, 25, 116, 128, 143] ; c'est ce que Bamann a appelé l'isodynamie des phosphatases.

On a su séparer ces diverses actions enzymatiques en étudiant des préparations à un pH déterminé et sur différents substrats.

Parmi les phosphomonoestérases, on distingue :

— le type A I ou « phosphatase alcaline » de pH optimum 8,8-9,4, qui hydrolyse le β préférentiellement à l'α-glycérophosphate de soude. On rencontre ce type particulièrement dans les os, l'intestin, le rein, la glande mammaire et en plus faibles quantités dans le foie, le cerveau, le sérum et les hématies ;

— le type A II ou « phosphatase acide » de pH optimum 4,5-5,5 se trouve en abondance dans le foie et la rate, alors que l'intestin et le sérum n'en renferment que de faibles quantités (Bamann et Riedel [16], Kutscher [99], Giri [66] ;

— le type A III ou « phosphatase très acide » de pH optimum 3,9-4,2 est localisé dans le foie et les hématies (Bamann [20] ;

le type A IV de pH optimum 5,4-6,2 dédouble plus facilement l'α que le β-glycérophosphate de soude ; Roche [129], Roche et Bullinger [133] ont montré sa présence dans les hématies et Schaffner et Krumey [142] dans les levures basses.

Ces quatre types de phosphomonoestérases sont très voisins, l'expérience a montré leur réactivité différente devant les effecteurs de phosphatases, l'ion Mg^{++} en particulier, c'est pourquoi il a été nécessaire de les séparer.

Dans la classe des pyrophosphatases, Durand [53], Munemura [116] et Takaishi [158] distinguent 3 types par leur pH optimum d'action :

— la pyrophosphatase « alcaline » de type I très répandue dans les organes animaux, où sa répartition est parallèle à celle de la phosphomonoestérase, son pH optimum se situe entre 7,4 et 8,4 ;

— la pyrophosphatase « acide » de type II, de pH optimum 5,2-6,0 est très active dans le foie ;

— enfin une pyrophosphatase « très acide » de type III de pH optimum 3,6-4,0 se trouve dans la plupart des organes animaux (foie).

Signalons dans le groupe des phosphodiestérases la présence de deux enzymes, l'un de pH optimum 8,3-9,2 signalé dans le rein et l'intestin, l'autre de pH optimum 5,6. On soupçonne l'existence d'un troisième enzyme de pH optimum 4,0 dans les organes animaux.

Le système phosphatasique du sérum.

Caractères des phosphatases sériques.

L'étude du sérum sanguin a retenu l'attention des chercheurs en raison des variations importantes du taux des phosphatases qu'il renferme ; on y trouve des phosphomonoestérases (type A I et A II) et des pyrophosphatases dont celle à pH optimum alcalin est la plus connue mais dont la présence est irrégulière.

La phosphomonoestérase de type A I signalée par Demuth [51], Kay [88] et Roche [128] de pH optimum 9,0-9,2 hydrolyse plus facilement le β que l'α-glycérophosphate de soude ; elle est activée par l'ion Mg^{++}. Cet enzyme est très voisin de ceux du foie, du rein, des os et de l'intestin, il est probable qu'il est constitué par un mélange des enzymes de ces différents organes. Chen, Freeman et Ivy [179], Scimone [146] ont constaté que l'injection intraveineuse des phosphatases osseuses ou intestinale entraînait une augmentation légère du taux de la phosphatasémie.

La phosphomonoestérase acide [25, 130] de type A II existe à un taux beaucoup plus faible. Plus active sur le β que sur l'α-glycérophosphate de soude et de pH optimum 4,9-5,5 l'hydrolyse n'est pas influencée par la présence de l'ion Mg^{++} (Lundsteen et Vermehren [105]), et inhibée par les fluorures alcalins. La phosphatase acide aurait un rôle physiologique incertain attribué à des phosphomonoestérases différentes (E. et A. Gutman [75]).

La phosphomonoestérase alcaline a été la mieux étudiée dans les sérums normaux et pathologiques, ce sont

ses variations qui, jusqu'à présent, ont montré les taux les plus élevés. Aussi, sauf mention pséciale, lorsqu'on parle du dosage clinique de la phosphatasémie faut-il comprendre qu'il ne s'agit que de la phosphatase alcaline.

La pyrophosphatase sérique de pH optimum 7,4-8,0 n'a qu'une activité très faible (Biget [**26**]) aussi ne s'est-on pas particulièrement attaché à son étude ; il en est de même de celle de pH optimum 5,5 dont la présence est irrégulière.

Taux de l'activité phosphatasique. — Son dosage.

a) *Principes généraux.* — Les différentes mesures de la phosphatasémie sont basées sur le même principe : dans un milieu dont la constance du pH est assurée par un mélange tampon, on mesure la quantité de phosphore minéral libéré après hydrolyse, par l'action du sang, du sérum ou du plasma, sur un substrat déterminé.

Le sang doit être recueilli sur un sujet strictement à jeun, car le facteur alimentaire joue un certain rôle : en effet l'ingestion de faibles quantités de glucides peut entraîner des modifications du taux de la phosphatasémie et fausser les résultats.

Le dosage doit être fait immédiatement après la prise de sang car il peut y avoir hydrolyse partielle des composés organiques existant dans les hématies et inhibition de l'enzyme (Bodansky et Rappoport). Ces derniers ont observé une augmentation de 20 p. 100 après 6 heures à 37° et 10 p. 100 après 24 heures à 0°. Il est néanmoins curieux de constater que Cayla [**41**] recommande de laisser le sang 24 heures à 37° pour « éviter de faire interferer la phosphominéralisation autonome du sang avec la libération diastasique à étudier... »

Après hydrolyse, le dosage du phosphore minéral libéré peut être effectué selon la technique de Bénédict ou celle de Bell et Doisy modifiée par Briggs et d'autres.

b) *Diverses méthodes et unités.* — Les principales techniques employées pour le dosage de la phosphatasémie sont celles de Bodansky [35] modifiée par Barringer et Woodard [24], Cayla [41], A. et E. Gutman [80], Kay [88], King et Armstrong [93], Greenberg, Lucia et Weitzmann [70], Lundsteen et Vermehren [105], Ohmori modifiée par Fujita [65], Roberts [124].

1° *Mesure de l'activité de la phosphatase alcaline.*

Technique de Bodansky. — Le sang ayant été abandonné à la coagulation, on prélève le sérum que l'on centrifuge. Ce sérum mis en présence de β-glycérophosphate de soude à pH 6,6, tamponné par du véronal Michaëlis, est hydrolysé pendant 1 heure à 37°. Le phosphore libéré est mesuré par la technique de Kuttner-Lichtenstein modifiée. L'activité phosphatasique est exprimée par la quantité de phosphore minéral, évalué en milligrammes, ramenée à 100 cm^3 de sérum.

Technique de Kay. — Le sang prélevé sur oxalate est centrifugé ; on en sépare le plasma et met celui-ci en présence de β-glycérophosphate de soude au même pH que celui du sang : 7,6 sans tampon ; l'hydrolyse dure 48 heures à 38°. Le phosphore minéral est mesuré par la méthode de Briggs. L'activité phosphatasique est exprimée par la quantité de phosphore évaluée en milligrammes fourni par 1 cm^3 de plasma.

Technique de Roberts. — Le sérum, le plasma ou le sang total est mis en présence d'un excès de β-glycérophosphate de soude à pH 9 pendant 2 heures à 38°. On dose le phosphore minéral par la méthode de Briggs. L'activité phosphatasique est la différence entre le phosphore existant avant et après hydrolyse.

La mesure de l'activité phosphatasique permet d'exprimer celle-ci en unités.

— L'unité Bodansky (U. B.) est le nombre de gammas (1/1000 de milligramme) de phosphore libérés en 1 heure

à 38° à pH 3,6 par 100 cm^3 de sérum agisant sur du β-glycérophosphate de soude.

Valeur normale : 2,5 à 5 U. B.

— L'unité Kay (U. K) est le nombre de gammas de phosphore libérés en 48 heures à 38° à pH 7,6 par 1 cm^3 de plasma oxalaté agissant sur du β-glycérophosphate de soude. Valeur normal : 0,12 à 0,18 U. K.

— L'unité Roberts (U. R.) est le nombre de gammas de phosphore libérés en 2 heures à 38° à pH 9 par 100 cm^3 de plasma ou de sang total oxalaté agissant sur un excès de β-glycérophosphate de soude. Valeur normale : 3 à 5 U. R.

Avant d'aller plus loin disons qu'il n'existe aucune relation entre ces unités et qu'il est impossible de les convertir l'une dans l'autre. On ne peut comparer les résultats que s'ils ont été obtenus avec une seule méthode en respectant rigoureusement les conditions d'expérience.

Le dosage de la phosphatasémie effectué suivant l'une de ces méthodes n'aura de valeur cinique que si on observe des variations importantes par rapport aux valeurs « normales », en effet le sérum « normal » ayant une activité phosphatasique très faible, son dosage peut être sujet à de nombreuses erreurs pour que l'on puisse fixer avec une précision mathématique les valeurs normales de la phosphatasémie.

La méthode de Roberts ne devra être employée qu'en présence de sérum ou de plasma, en effet les hématies renferment une phosphatase de pH optimum 6,6 qui aura peu d'effet sur l'hydrolyse, mais aussi une phosphomonoestérase de pH optimum 9 dont l'activité s'ajoute à celle du plasma lorsqu'on opère avec du sang total.

2° *Mesure de l'activité de la phosphatase acide.*

A côté des méthodes citées ci-dessus, certains auteurs ont décrit des techniques permettant le dosage de la phosphatase acide.

Technique de A. B. et E,.B. Gutman. — Le sang ayant été abandonné à la coagulation, prélever le sérum que l'on centrifuge. Ce sérum mis en présence d'une solution de di-sodium phénylphosphate, tamponné à pH 4,9, est hydrolysé pendant 1 heure à 37°. On dose ensuite le phénol libéré.

— Unité : C'est la quantité d'enzyme qui, à 37°, libère d'un tampon à pH 4,9, 1 milligramme de phénol.

Cette méthode [80] est une adaptation de la méthode de King et Armstrong à pH 4,9 ; d'après les auteurs, la même méthode ne pourrait être employée pour doser la phosphatase acide et la phosphatase alcaline car dans les conditions optima pour la première, il y aurait inhibition de la seconde [78]. Citons également la méthode que Lundsteen et Vermehren ont employé pour le sérum des cancéreux de la prostate.

Variations physiologiques de la phosphatasémie.

Les auteurs se sont surtout attachés à étudier les variations de l'enzyme sérique et plasmatique sensiblement identiques, et encore, seule la phosphatase alcaline (type A I) semble avoir retenu leur attention. Les principales variations s'observent pendant la croissance, la grossesse et à la suite de troubles alimentaires.

D'une façon générale, le taux de la phosphatasémie est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte ; tous les auteurs ont constaté que cette valeur augmentait au moment de la naissance puis qu'elle diminuait progressivement (Bodansky [31], Mulay et Hurwitz [115], Smith et Maizels [150], Stearns et Warweg [153]). Selon Vermehren [167] le taux de l'enzyme augmente après la naissance, il atteint un maximum à 2 mois, puis il diminue insensiblement jusqu'à 11 ans. Cette augmentation serait en rapport avec la formation des points d'ossification du squelette, une partie importante de la phospha-

tase à l'état normal serait d'origine osseuse. Au moment de la puberté, VERMEHREN a constaté une augmentation plus sensible chez les filles que chez les garçons ; passée cette période, le taux se stabiliserait dans les limites normales signalées chez l'adulte.

Pendant la grossesse, une hyperphosphatasémie (BODANSKY, CAMPBELL et BALL [35], CAYLA et FABRE [40] se manifeste pendant les derniers mois, au moment de la formation du squelette, puis elle disparaît brusquement au moment de l'accouchement (VERMEHREN [167]), à ce moment le taux de l'enzyme serait identique à celui de l'enfant (de KERLEAU et CAYLA [91]). Cette augmentation serait en rapport avec l'activité des parathyroïdes (BODANSKY [36], TALBOT [159]. SJÖBERG [149] au contraire, signale une diminution de la phosphatasémie pendant cette même période. Chez le rat albinos, WEILL [172] a remarqué que le taux de l'enzyme demeurait inchangé ; pendant la gestation, 6 jours avant la mise bas, celui-ci augmente brusquement et retrouve une valeur normale 10 jours plus tard. Chez la vache gravide, l'activité phosphatasique augmenterait 3 mois avant la mise bas (WILSON et HART [174]). Chez les volailles, PETTERSON et PARRISH [121] ont constaté une élévation pouvant atteindre 30 p. 100 au dessus de la normale, pareil taux se maintiendrait jusqu'à la ponte (AUCHINACHIE et EMSLIE [12]), COMMON [45]. Enfin au cours de l'allaitement, la phosphatasémie remonterait, vraisemblablement par suite de l'activité des glandes mammaires très riches en enzyme, par contre chez les femmes n'allaitant pas ce taux redeviendrait normal en 3 ou 4 semaines (VERMEHREN [167].

SMITH a observé une hypophosphatasémie chez les enfants en retard (crétins). Cette valeur pourrait atteindre 3 U. B. mais remonterait aux environs de 8,5 U. B. par suite d'un traitement thyroïdien (TALBOT [159]).

L'administration de Vitamine D et plus encore celle d'huile de foie de morue (Vitamine D 3) abaisse le taux

de l'enzyme (Andersen [6], Smith et Maizels [150], Stearns et Warweg [153] ; chez les poulets de 2 jours, des valeurs de 80 U. B. sont courantes, par suite de l'administration de Vitamine D, la phosphatasémie serait ramenée à 20 U. B. chez les poulets adultes (Correl et Wise [46]). Mais si cette thérapeutique abaisse le taux de l'enzyme plasmatique, elle élève celui de la phosphatase intestinale [49, 117, 155].

A côté de l'action de la vitamine D, signalons que l'héliothérapie provoque une augmentation proportionnelle à la durée de l'insolation (Aimes et Cayla [4]).

L'alimentation enfin, est responsable de modifications de l'activité enzymatique, cette dernière varierait au cours du jeûne (Bamann et Diederichs [17] ; c'est ainsi que l'inanition totale abaisse la phosphatasémie de jeunes chiens de 5,5 à 2,5 U. B. (Bodansky [32]). L'enzyme intestinal et l'enzyme hépatique participent également à ce phénomène suivant la nature du régime alimentaire. L'ingestion massive de glucides est suivie d'hyperphosphatasémie, alors que les lipides administrés dans les mêmes conditions n'ont que peu ou pas d'effet. L'augmentation de la phosphatase sérique est due à une augmentation fonctionnelle avec formation d'hexose phosphate par la muqueuse intestinale et les autres organes (Bodansky [32], opinion qui fut confirmée par Lundsgaard [103] et Vezär [168]. De leur côté, Weill et Russel [173] ont constaté que chez des rats l'ingestion de glucides et de protides n'augmente pas l'activité enzymatique, de même pour les acides gras saturés et les acides dicarboxyliques. Par contre, il y aurait augmentation sous l'action d'acides gras non saturés, la céphaline entre autres, alors que la lécithine serait sans action chez les rats. Les plus hautes activités seraient obtenues par addition de 8 p. 100 de lard au régime.

La nature des éléments minéraux contenus dans les régimes influe aussi sur les variations de l'enzyme sérique. Selon Giri et Schourie [69] l'adjonction de 0,01 g. de

calcium diminue le taux de la phosphatasémie. Auchinachie et Emslie [11] ont constaté chez le mouton ayant un régime pauvre en calcium, mais riche en phosphore, une augmentation légère.

De même l'administration d'hormones ayant une action osteolytique (thyroxine) peut entraîner une faible augmentation d'activité (Scoz et Marangoni [147], Roche et Filippi [132], Pelçzär et Muijicz [120], ainsi que l'emploi d'hormones oestrogènes (Folley [60], tandis que l'on aura une hypophosphatasémie consécutive à l'action hypoglycémiante de l'insuline (Binet et Pautrat [28], Reid, Quigley et Myers [123]) ; pour ces auteurs l'enzyme serait retenu dans la cellule hépatique et interviendrait dans la fonction glycogénique du foie.

De toutes façons les variations de la phosphatasémie sont peu importantes dans les divers états physiologiques, leur appréciation, surtout en ce qui concerne les hypophosphatasémies, peut sembler illusoire étant donné le taux très faible de l'activité phosphatasique à l'état normal.

Variations pathologiques de la phosphatasémie.

Nous avons vu que chez un sujet sain, la phosphatasémie pouvait varier sous l'influence de facteurs physiologiques normaux, mais c'est surtout dans les cas pathologiques que l'on a observé les plus fortes valeurs.

Maladies osseuses. — Les variations de la phosphatasémie dans les maladies osseuses sont les plus anciennement connues, leur étude remonte aux travaux de Demuth [51] en 1925, de Hunter [84] en 1929 et à ceux de Kay. On reconnaît aujourd'hui la valeur de ce test biologique soit comme méthode de diagnostic, pour confirmer les hypothèses de la clinique (Letulle et Higonnet [101], Roe et Whitmore [139], Woodart et Higinbottam [176], soit pour contrôler l'évolution des maladies (Raoul et Vinet [122]).

Dès 1925, Demuth [51, 52] d'une part, Robison et Soames [126] d'autre part, notent une augmentation de la phosphatasémie chez les rachitiques, augmentation confirmée par le travaux de Kay en 1930 [89] et 1932 [90], de Yieh et Wisler [180] la même année, de Coryn [47] en 1934, de Yaguda en 1936 [179], de Barnes et Munks [21] en 1940. Ce test est considéré par Raoul et Vinet comme beaucoup plus précis que l'hypercalcémie, car il peut être établi avant des manifestations nettes ; il permet ainsi de diagnostiquer de façon précoce un rachitisme infantile.

Dans l'évolution des fractures, le taux de la phosphatasémie, plus élevé dans les fractures ouvertes que dans les fractures stériles, augmente surtout au moment de la formation du cal (Austoni et Coggi [14], Botterel et King [37], Bodansky [34] ; d'après Botterel et King [37], cette augmentation serait surtout visible dans le plasma.

Les tumeurs bénignes à myéloplaxes et les osthéochondromes bénins laissent subsister des valeurs normales alors que les épithélioma métastatiques généralisés et la syphilis osseuse s'accompagnent d'une augmentation de la phosphatasémie de l'ordre de 20 à 30 U. B. (Coryn [47, 48], Franseen et Mac Laglan [62], A. et E. Gutman [76], Gutmann, Swenon et Barclay Parsons [74], Kay [90], D. et T. Meranze, Rothman et Penna [112], Pautrat [118], Simmons, Franseen [148]. Cependant certains auteurs (Sure, Kik, etc... [156] ont constaté que dans les carcino-sarcomes, la phosphatase sérique était légèrement au dessous de la normale.

Les maladies comportant une ostéolyse provoquent une hyperphosphatasémie assez notable, 15 à 20 U. B. : tuberculose osseuse (Bamann et Mesenheimer [15], Binet et Pautrat [27], Koldajew et Altschuler [96], ou très élevée comme dans les ostéomalacies (Albright, Aub et Bauer [5], Armstrong, King et Harris [10], Coryn [48], Kay [88].

Dans les arthrites atrophiques ou hypertrophiques le taux de la phosphatasémie est normal (Andersen et Thus [7], Barrensheen et Lang [23], Steinberg et Suter [155], alors qu'il augmente légèrement dans les complications osseuses (Andersen [5]) et les néoformations malignes du tissus osseux. La mesure du taux de l'enzyme semblerait avoir une certaine valeur clinique (Andersen et Thus [7]), Smith, Desklein et Steck [152]. Watson [171] a constaté que dans les arthrites chroniques non spécifiques l'administration d'extraits corticaux diminue la phosphatasémie sérique.

Mais c'est surtout dans les ostéites fibrokystiques (maladie de Recklinghausen) et dans les ostéites déformantes (maladie de Paget) que l'on a observé les valeurs les plus élevées (100 U.B. et plus), (Bodansky et Jaffé [30 *bis*]), Pautrat [118], Duvoir, Lagani, Pautrat [54], Coryn [47], Kay [86-89], Yaguda [178]. La signification diagnostique de ce test se double d'une valeur pronostique car on peut ainsi suivre l'évolution de la maladie (Guillaumin [72]). L'augmentation des phosphatases sériques dans les tumeurs osseuses confirment l'hypothèse suivant laquelle la phosphatasémie sérique reflète le degré d'activité des ostéoblastes. La mesure permet de suivre le traitement des sarcomes osseux et le dépistage des métastases (Stanford, Cade, Mac Lagland et Townsend [154]).

Enfin le scorbut humain provoquerait une légère augmentation de l'enzyme sérique alors que l'ostéopsatyrose et l'achondroplasie au contraire la diminuerait.

Maladies hépatiques. — Le dosage de l'activité phosphatasique a depuis longtemps retenu l'attention des chercheurs comme méthode de diagnostic différentiel des ictères. Depuis les travaux de Roberts [124] de nombreux auteurs [13, 14, 30, 58, 63, 64, 77, 93, 107, 175, 178] ont constaté que toute obstruction des voies biliaires (calculs néoplasmes, ligatures expérimentales du cholédoque) entraînaient une augmentation notable de

la phosphatasémie, 10 U. B. et davantage. D'autres chercheurs [9, 38, 57] par contre n'yant pas obtenu des résultats aussi nets que ces derniers dans les ictères se refusent à accorder une valeur à la méthode. Les résultats obtenus par Roberts et confirmés depuis par Mallet--Guy et Excoffier [107] ont montré qu'il était possible de différencier les ictères par rétention des ictères hémolytiques. Les résultats de ces auteurs ayant été contrôlés chirurgicalement. Jusque là, la différenciation ne pouvait être faite de façon absolue par les données cliniques ; la réaction de Hymans van den Bergh (dosage de la bilirubine), le dosage de la cholestérinémie et des acides biliaires ne permettait de faire aucune discrimination. Gutman, etc. [79] ont remarqué qu'après ligature du cholédoque chez le chien la phosphatase sérique augmente sans variation de la bilirubinémie ; alors que la bilirubine augmente dans les urines sans variation de la phosphatase. Pareille constatation a a été faite par Angeleri et Pescarmona [9]. Vasilev [165] précise que biblirunémie et phosphatasémie n'ont pas de rapport dans les cholécystites alors que ces deux mesures présentent des variations parallèles dans les cirrhoses et les altérations du parenchyme hépatique.

Les variations et le dosage de la phosphatasémie ont permis de voir dans de nombreux ictères expérimentaux que le taux de l'enzyme augmentait de façon considérable (Bodansky et Jabbé [30]), King et Armstrong [93], King et Harris [92], Roberts [125]). Selon Freeman, Chen et Ivy [64] la ligature du cholédoque chez le chien provoquerait une augmentation de la phosphatasémie d'environ 20 fois par rapport à la normale. Flood et Gutman [59] opérant dans les mêmes conditions sur le chat constatent que l'augmentation de la phosphatasémie n'est pas considérable, une quantité importante d'enzyme active à pH 9 passant dans les urines. D'après Schiffman et Winkelman [144] la ligature du cholédoque provoquerait une augmentation sans que le taux

des constituants normaux du sang soit changé ; la valeur redeviendrait normale 30 à 55 jours après la ligature.

Par contre les ictères hémolytiques et les ictères infectieux (Green, Shattuck, Kaplowitz [71], Metzger, Bartholome, Urban [113] ne provoque généralement pas de variations importantes. Les ictères catarrhaux au début donnent une élévation de l'activité enzymatique, celle-ci ne serait que de courte durée (Pay [119]). De son côté Kurzo Ono [97] aurait observé une augmentation de la phosphatase plasmatique dans les ictères toxiques.

Ainsi il est possible, par le dosage simultané des sels biliaires et de la phosphatasémie d'établir un diagnostic différentiel des ictères par rétention et des ictères infectieux (Roberts [125]).

Piessinger et Boyer [57] contestant les résultats de Roberts constatent une augmentation égale dans tous les ictères, selon eux l'accroissement de l'activité enzymatique serait due non à l'insuffisance hépatique, mais à la bilirubinémie. De leur côté Angeleri et Pescarmona [9] considèrent que la phosphatasémie n'est caractéristique que dans les ictères hémolytiques, bien que leurs observations correspondent à des ictères par rétention. C'est pourquoi ces auteurs ainsi que Cantarow et Nelson [38] n'accordent aucune valeur différentielle à la méthode.

Quoi qu'il en soit il semble bien qu'il faille avec Roberts reconnaître la valeur diagnostique de la phosphatasémie dans les différents ictères. Selon Gutman [77] la phosphatasémie permettrait de pronostiquer les complications post-opératoires. Sa mesure dans le sérum serait une critère du bon fonctionnement et de l'intégrité des voies biliaires. Précisons que le dosage en lui-même ne signifie rien si on lui accorde de faire entrer dans les cas. Une réserve doit être faite en ce qui concerne les ictères toxiques humains ou expérimentaux ; Rutishauer et Bianchi [141] ont observé que certains dérivés halo-

génés du méthane étaient très actifs alors que l'injection de Phloridzine aurait un effet inhibiteur très net (Anderson et Squires [8].

Enfin les cirrhoses hépatiques ictérigènes s'accompagnent parfois d'une légère hyperphosphatasémie (Fiessinger et Boyer [56, 57] ainsi que la congestion chronique et les abcès du foie (A. et E. Gutman, Olson et Flood [77]).

Plus encore qu'en pathologie osseuse on a cherché à déterminer la cause de l'hypophosphatasémie. Le même que dans certaines intoxications la perméabilité cellulaire est augmenté et permet le passage des phosphatases dans le sérum, de même, bien que les acides biliaires soient inhibiteurs de l'enzyme, on peut se demander si le foie ne libèrerait pas d'autres effecteurs de cet enzyme. Il est possible que des activateurs agissent sur la phosphatase et participent à cette augmentation. Thannhauser, Reichel, Orattan et Maddock [101] ont constaté qu'après activation d'un sérum par l'acide ascorbique, le taux de la phosphatasémie retrouverait sa valeur primitive. Etablissant un parallèle entre ce processus de déphosphorylation et le système de phosphorylant du muscle, ces auteurs pensent à l'existence d'un facteur « analogue » à la cosymase. D'autre part ces mêmes auteurs [62] travaillant sur des mélanges de sérums normaux de chats et des sérums de chats ayant une obstruction biliaire expérimentale, pensent qu'il existe un produit dans le sérum ayant une haute activité phosphatasique qui provoque l'augmentation de l'hydrolyse de PO_4 lorsqu'on ajoute du sérum normal.

Ces faits n'ont pu être vérifiés chez l'homme ni par Cantarow [39], ni par Albers [3].

Néoplasmes. — L'étude de la phosphatasémie a permis de constater une augmentation notable du taux de l'enzyme (Edblacher et Kutscher [55]). Sa valeur dans le sang serait le double chez les rats cancéreux de celle des rats normaux (Kohler [95]). Selon Wald-

SCHMIDT-LEITZ [169] le taux de certains enzymes diminuerait (argynase, cathepsine, enzymes désaminants) alors que celui des phosphatases et particulièrement des phosphatases rénales augmenterait, l'auteur signale des augmentations de l'ordre de 2 à 4 fois la valeur normale. De même il a pu remarquer que les phosphatases du rein et du muscle étaient activées au maximum alors que celles du sang n'avaient un pourcentage d'activation que de l'ordre de 30 p. 100 environ.

De son côté ALBERTS [2] a constaté que chez les rats cancéreux la phosphatase rénale et celle des hématies étaient peu activables par l'ion Mg^{++}. Dans le même travail il signale que si les tissus cancéreux contiennent davantage d'enzyme que les tissus normaux, le taux de celles-ci diminue dans les tissus nécrosés et les tumeurs bénignes. C'est ainsi que chez les prostatiques banaux le taux de l'enzyme est plus faible que chez les prostatiques néoplasiques.

Cependant WEIL [172] a observé que chez les rats atteints de sarcômes de JENSEN le taux de l'enzyme du plasma ne présentait aucune variation pendant le développement de la tumeur ou au moment de sa régression. De leur côté SURE, KIK, etc. [156] avaient constaté des variations de l'enzyme plasmatique chez les rats présentant des tumeurs du même ordre.

L'hyperphosphatasémie serait une conséquence osseuse de l'évolution de la tumeur. A. et E. GUTMAN [76], LUNDSTERN et VERMEHREN [105] ont constaté chez les malades ayant un néo de la prostate avec métastases une augmentation de la phosphatase « acide » du sérum (pH 4,9). Cette augmentation serait due à la présence d'une phosphatase sérique ayant la propriété de celle trouvée par KUTSCHER et WOLBERGS [98] dans le tissus prostatique et le sperme, mais différente de la phosphatase connue dans l'urine ; d'autre part ils ont constaté que cette augmentation ne s'accompagnait pas d'une variation parallèle de la phosphatase alcaline. Le dosage de

la phosphatase acide par la méthode de King et Armstrong à pH 4,9 permettait de différencier les néoplasmes de la prostate des maladies de Pajet (A. et E. Gutman, etc. [80]) ; en effet dans le cas de ces tumeurs la phosphatase acide est supérieure à 3 U. B. alors que dans les maladies de Pajet elle varie de 0,5 à 2,5 U.B.

De leur côté Mudggins et Hodges [83] étudiant les cancers de la prostate ont constaté que la phosphatase sérique de pH 5 était voisine de 3,25 unités King et Armstrong pour 100 cm^3 alors que celle de pH 9,3 était de 7,9 unités environ. Ces auteurs ont constaté également que chez ces malades ayant un carcinome métastasique dans les os du bassin, la phosphatase acide et alcaline étaient augmentées tandis qu'il pouvait y avoir un carcinome de la prostate avec une phosphatasémie normale ; si la phosphatase acide est supérieure à 10 unités on peut être certain de l'existence d'un cancer diffus.

Lubenstein [102] et Gutman [77] concluent qu'une forte augmentation de la phosphatasémie sérique pourrait servir de diagnostic aux états cancéreux généralisés.

Laissant de côté le cas de métastases beaucoup ont essayé d'expliquer des hyperphosphatasémies. Dans le cas des cancers de la prostate Hudggins et Hodges [83] ont remarqué que le taux des hormones endogènes et oestrogènes ainsi que la castration influençaient les phosphatases sériques. En effet l'administration des premières provoqueraient une élévation brusque de la phosphatase acide ainsi que l'avait déjà remarqué Albers [2] et inversement l'élimination massive d'hormones androgènes déterminerait un arrêt dans l'évolution du cancer. D'autre part la castration déterminerait une augmentation brusque puis une diminution lente alors que l'injection d'hormones oestrogènes ferait baisser brusquement le taux des phosphatases acide et alcaline pour revenir à la valeur normale.

Selon Edlbacher et Kutscher [55] il existerait une phosphatase dans les cellules des tumeurs néoplasiques

malignes (sarcomes et carcinomes) capable de déphosphoryler les acides nucléiques. Pour Mac Fayden [106] à côté de la phosphatase existerait une polynucléotidase.

D'autres, enfin, (Schoonover et Ely [145]) ont constaté que dans les hématies des cancéreux il existerait un enzyme activable par Mg^{++} dont le taux serait élevé à pH 5,6 ; le pourcentage d'activation par Mg^{++} serait à peu près le même que dans les hématies des individus normaux. Selon ces auteurs il existerait également une phosphomonoestérase « acide » non activable par Mg^{++}. De son côté, Kohler [95] a pu observer que chez les rats cancéreux le pourcentage d'activation par Mg^{++} de la phosphatase sanguine était plus faible que chez les rats normaux, compte tenu naturellement de la phosphatasémie qui est plus élevée chez les premiers que chez les seconds. Giri admet que ces différences d'activabilité par Mg^{++} sont dues aux substances différentes qui accompagnent la phosphatase dans les divers cas pathologiques.

Etats pathologiques divers. — Dans le diabète sucré, Kay avait déjà observé des élévations importantes de la phosphatasémie ; Pautrat [118] précise que cette augmentation est inconstante dans le diabète simple et qu'elle diffère de celle observée dans le diabète expérimental après pancréatectomie. Selon Vasil'ev [165] la phosphatasémie ne varierait pas. Néanmoins le taux de l'enzyme redeviendrait normal dans le sang après traitement insulinique (Kay [88]) et augmenterait dans l'urine (Albers [2]). Ce phénomène n'aurait pas lieu dans le diabète expérimental du chien (Binet et Pautrat [28]) ; ces mêmes auteurs ont pu constater que l'injection de thyrosine augmenterait la phosphatase plasmatique des diabétiques. D'après Reid et Myers [123], en présence d'insuline, la phosphatase serait retenue dans la cellule hépatique et jouerait un rôle dans la fonction glycogénique du foie. Enfin selon A. et J. Roche [131] la phosphatase influencerait la glycolyse en synthétisant un hexose phosphate et en l'hydrolysant.

Dans la maladie de Basedow, Kay [88] a pu observer une hyperphosphatasémie en rapport avec l'hyper-sécrétion thyroïdienne.

Dans les leucémies, Iwatsura et Minami [86] ont constaté que le taux de la phosphatase sanguine était augmenté ; d'autres part dans les leucémies myéloïdes le taux de l'enzyme sanguin serait supérieur à celui de l'enzyme sérique. Le traitement par rayons X diminuerait la première alors que la seconde et celle de l'urine seraient augmentées (Iwatsura et Nango [87]). Le taux de la phosphatase plasmatique est inchangé dans les leucémies lymphoïdes aiguës.

Dans la Maladie de Hodgkin, le taux de l'enzyme alcalin du sérum est souvent élevé, il l'est moins souvent dans les lymphosarcomes ; aucune variation notable n'a été constatée en ce qui concerne la phosphatase acide du sérum (Woodard et Craver [177]).

Chez les tuberculeux, Binet et Pautrat [27], Koldajow et Altachuler [96] ont constaté que la phosphatasémie était abaissée lorsqu'il existait des cavernes pulmonaires, alors qu'elle était augmentée chez les malades ayant des lésions fibreuses. Selon Rudia et Roy [140] le taux redeviendrait normal (71 p. 100 des cas) à la suite de l'ingestion de 200 à 250 milligrammes d'acide ascorbique pendant 10 jours sous forme de pulpe d'Emblica Officinalis murie au soleil ; cette diminution s'accompagnerait d'une amélioration de l'état général. Le dosage de la phosphatasémie permettrait ainsi de suivre l'évolution de la maladie. Cette inhibition de l'enzyme serait due, pour les uns à l'action de la Vitamine C combinée au glutathion (Giri [67]) ; pour les autres ni l'acide ascorbique, ni l'acide dihydroascorbique n'aurait d'action sur l'hydrolyse des esters du plasma et du sérum (King et Delory [94].

Enfin on a noté la présence de phosphomonoestérase et de pyrophosphatase dans les crachats des tuberculeux (Imagawa [85]).

Parmi les affections viscérales signalons de faibles augmentations dans la lithiase phosphatasique alors que des variations plus fortes ont été observées dans les colites chroniques (Maladie de Herber). Enfin certains auteurs (Pautrat [118]) signalent une forte hyperphosphatasémie dans la maladie de Schuller Christian.

Mécanisme de l'hyperphosphatasémie.

Le taux de l'activité phosphatasique du plasma ou du sérum est sujet à des variations sous l'influence de facteurs physiologiques et pathologiques, comme nous l'avons indiqué ci-dessus. Le problème de l'origine de ces variations s'est posé depuis quelques années et il semble que les réponses reçues n'aient pas encore donné satisfaction.

Parmi les solutions proposées, les uns (Bodansky [34]) pensent que ces variations seraient dues aux répercussions sur le sérum des troubles organiques ; les organes atteints cèderaient en cas de disfonctionnement, une quantité d'enzyme considérable ou au contraire utiliseraient intégralement ces enzymes. C'est ainsi, par exemple, qu'en période d'ossification une quantité de phosphatases bien supérieure aux besoins normaux serait produite par l'os et cet excès passerait dans le sang. Dans le même ordre d'idées, Winkelman et Schiffman [175] ont constaté que dans les maladies de foie, l'hyperphosphatasémie était généralement accompagnée d'une altération du parenchyme hépatique.

Pour les autres (Thannhauser, etc... [161]), Albers [3], Giri [68] la haute activité phosphatasique du sérum dans les cas pathologiques (Maladie de Paget) n'est pas due à une augmentation de la teneur en enzyme, mais à la présence d'un ou plusieurs activateurs qui augmenteraient la vitesse d'hydrolyse.

Ces activateurs des phosphatases sont très nombreux, nous citerons d'abord les méaux : le Magnésium serait

activateur de la phosphatase alcaline (Type A I), de même le Manganèse (Bamann [20]), Cloetens [43], Massart et Duffait [108], Thannhauser [161] ; il est probable que le Fer, le Cobalt et le Nickel peuvent avoir une action activatrice (Massart et Vandendriessche [109], Thannhauser [161], bien que pour Horii [81] et Mori [114] le fer se comporte comme inhibiteur. En ce qui concerne le Zinc, Cloetens [44] pense qu'il serait un constituant de la phosphatase sérique et pourrait être remplacé par d'autres métaux, manganèse et cobalt en particulier). Hove, Elvejem et Hart [82] pensent que le zinc agirait comme coactivateur associé à certains amino acides d'activité beaucoup plus faible.

A côté des métaux, l'acide ascorbique activerait la phosphatase A I du sérum (Thannhauser [161]) ; bien que les observations de ces auteurs soient nombreuses, King et Delory les considèrent comme inexactes par suite d'erreurs matérielles (Guimaraes Villela et Heargreaves [73]). Il est probable que l'action de l'acide ascorbique est lié à la formation de complexes ou participe à des équilibres d'oxydo-réduction.

Enfin il existerait d'autres produits susceptibles d'influencer la phosphatasémie : la bile agirait sur le système enzymatique du sérum ; elle contiendrait deux facteurs agissant simultanément, l'un activateur, l'autre inhibiteur (Tannhauser [161]). En injectant à un chat normal le sérum d'un chat ayant une fistule biliaire, il y a augmentation de l'activité phosphatasique, il existerait donc dans le sérum pathologique un « co-facteur » ayant une haute activité (Freeman et Chen [63]), Thannhauser [162].

OBJET DU TRAVAIL.

L'exposé des travaux antérieurs, tel que nous l'avons fait au cours de cette introduction, montre que les efforts des chercheurs se sont surtout portés sur l'étude de la phosphatase alcaline du sang, du plasma ou du sérum. Ils en ont tiré des conclusions susceptibles de fournir aux cliniciens des renseignements concernant le diagnostic et l'évolution de certains états pathologiques.

Au cours de nos recherches, nous avons essayé :

1° De faire une étude systématique des phosphomonoestérases et des pyrophosphatases du sérum sanguin dans une gamme de pH aussi étendue que possible, afin de localiser les zones dans lesquelles l'activité est maximum et de mesurer la valeur de l'activité enzymatique dans les cas normaux et pathologiques.

2° De mettre en évidence l'action des effecteurs des phosphatases sériques et d'étudier les répercussions provoquées par certains métaux, existant dans la cellule, sur la valeur de l'activité enzymatique.

3° D'étudier les variations de la phosphatasémie dans les cas pathologiques en insistant particulièrement sur les phosphomonoestérases et les pyrophosphatases, sur les phosphatases isodynames acides et alcaline, sur l'activation et l'inhibition résultant de l'action de certains métaux : fer, zinc, magnésium en particulier.

Nous nous sommes particulièrement attardés sur les ictériques parce que le foie est un organe exceptionnellement important dans la fixation des métaux et parce qu'il est très riche en phosphatases acides dont, jusqu'ici

seule la prostate a paru céder des quantités importantes au sérum.

Le cas des cancéreux sera aussi spécialement envisagé en raison des possibilités de diagnostic des métastases et du rôle du zinc dans le cancer et les proliférations cellulaires.

4° Nous avons enfin essayé d'apporter une contribution au mécanisme de l'hyperphosphatasémie, en cherchant à déterminer si celle-ci était due à une activation ou une hyperphosphatasémie vraie.

RECHERCHES PERSONNELLES.

CHAPITRE I.

ÉTUDE GÉNÉRALE DU SYSTÈME PHOSPHATASIQUE DU SÉRUM A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE.

Dosage de l'activité phosphatasique du sérum.

Le sang est prélevé chez un sujet strictement à jeun par ponction veineuse au pli de coude. On utilisera une seringue et une aiguille qui auront été lavées à l'eau distillée avant d'être stérilisées ; en effet l'emploi de l'eau ordinaire pourrait laisser dans la seringue des traces de sels minéraux (phosphates, sels de calcium, etc...) dont la présence pourrait influencer l'enzyme par une activation ou une inhibition. Le sang ayant été abandonné à la coagulation, on prélève le sérum que l'on centrifuge et décante avec soin. Ce dernier sera déposé à la glacière pendant que l'on préparera les tubes à expérience.

Dans un tube jaugé à 10 cm^3 introduire successivement : 2 cm^3 d'une solution M/10 de β-glycérophosphate ou de pyrophosphate de sodium suivant que l'on voudra doser l'activité phosphatasique des phosphomonoestérases ou des pyrophosphatases. Au liquide précédent ajouter un tampon acéto-acétique ou une solution de véronal Michaëlis pour assurer la constance du pH du milieu pendant le temps d'hydrolyse ; ces solutions tampon seront différentes selon que l'on étudiera les phosphatases

TABLEAU I.

β Glycérophosphate de sodium			Pyrophosphate de sodium		
pH obtenu	Acide acétique N/1	Acétate de sodium M/1	pH obtenu	Acide acétique N/1	Acétate de sodium M/1
3,4	3,5 cm³		3,4	5,3 cm³	
3,5	2,5		3,6	4	
3,68	1,8		3,8	2,4	
3,88	1,1		4	1,7	
4,10	0,7		4,2	1,4	
4,3	1,20	1 cm³	4,4	1	
4,42	1	1	4,6	2,3	2 cm³
4,54	0,80	1	4,8	1,4	2
4,70	0,65	1	5	1	2
4,80	0,50	1	5,2	0,75	2
4,97	1,30	4	5,4	0,95	4
5,08	1	4	5,6	0,6	4
5,26	0,65	4	5,8	0,5	4
5,46	0,45	4	6	0,4,	4
5,60	0,35	4			
5,82	0,20	4		Acide acétique N/5	
	Acide acétique N/5	Véronal Michaélis	6,2	2 cm³	4
			6,4	1,75	4
6,20	1,05 cm³	2 cm³	6,6	1,50	4
6,54	0,95	2	6,8	1	4
6,74	0,80	2	7	0,75	4
7,08	0,60	2	7,02	0,50	4
7,40	0,40	2			
7,8	0,90	4		Acide acétique N/1	Véronal Michaélis
8	0,70	4			
8,2	0,55	4			
8,4	0,40	4			
8,6	0,30	4	7,4	0,45 cm³	4 cm³
8,8	0,20	4	7,6	0,40	4
9	0,10	4			
				Acide acétique N/5	
9,2		4	7,8	1,8 cm³	4
			8	1,5	4
	Soude N/10		8,2	1,1	4
			8,4	0,85	4
			8,6	0,53	4
			8,8	0,40	4
9,56	0,10	4	9	0,25	4
10,26	0,20	4	9,4	0,05	4
10,66	0,30	4			
10,82	0,40	4			
11	0 50	4			

acides ou alcaline. Pour obtenir différents pH nous avons mélangé les solutions comme l'indique le tableau ci-contre.

A chaque solution tampon de pH voulu, ajouter 1 cm³ de sérum, compléter à 10 cm³ (trait de jauge) avec de l'eau distillée agiter, boucher. Mettre à l'étuve à 37° pour hydrolyser pendant un temps qui sera variable avec le pH et la nature du substrat employé. C'est ainsi que pour les phosphomonoestérases l'hydrolyse durait 16 heures à pH 5,4 et 7,4 ; alors qu'à pH 3,8 et pour les pyrophosphatases celle-ci était arrêtée au bout de 4 heures.

L'hydrolyse terminée, déféquer le sérum par 2 cm³ d'acide trichloracétique à 20 p. 100, agiter, filtrer sur papier Durieux et recueillir le liquide dans un tube jaugé à 20 cm³.

Le phosphore libéré sera dosé sur ce filtrat par la méthode de Briggs. Ajouter pour cela au filtrat : 1 cm³ d'acide sulfurique à 30 p. 100 en volume, 1 cm³ de molybdate d'ammoniaque à 10 p. 100 en poids et 1 cm³ d'une solution d'hydroquinone (voir plus bas). Compléter à 20 cm³ (trait de jauge) avec de l'eau distillée, agiter, attendre 20 minutes, colorimétrer au moyen d'une cellule photo-électrique ou d'un photocolorimètre de Pulfrich. L'emploi de ce dernier appareil donnera des résultats plus précis que le premier à cause des variations même minimes du voltage et de l'intensité du courant électrique. Ces appareils, préalablement étalonnés au moyen d'une solution de phosphates mono-potassique, donneront un chiffre qu'il sera facile de convertir en gammas de phosphore.

Enfin on dosera séparément le phosphore du sang, en prélevant 1 cm³ de sérum, dilué à 10 cm³ avec de l'eau

---

(N.B. Il est entendu que ces valeurs ne sont exactes qu'en présence de 2 cm³ de β-glycérophosphate ou 2 cm³ de pyrophosphate de soude M/10 ; il en est de même des solutions que nous avons employé et qui répondaient aux formules indiquées plus bas).

distillée et déféqué par 2 cm³ d'acide trichloracétique à 20 p. 100. Le dosage sera conduit comme ci-dessus.

Pour obtenir la valeur de l'activité phosphatasique, on retranchera la quantité de phosphore dosée dans le sérum du chiffre trouvé après hydrolyse. *Il reste entendu que nous exprimons tous nos résultats en gammas de phosphore pour 1 cm³ de sérum.*

L'avantage de cette méthode réside dans le fait qu'elle permet de doser l'activité phosphatasique ou pyrophosphatasique avec une seule technique, les temps d'hydrolyse variant seuls comme nous l'avons indiqué ci-dessus. D'autre part les réactifs utilisés sont faciles à préparer et correspondent aux formules ci-dessous.

Véronal Michaëlis

Véronal sodique.... 22,8 g.
Eau distillée q. s. p. 100 cm³
Acide acétique : solution N et N/5

Solution d'hydroquinone

Sulfite de sodium anhydre ..... 10 g.
dissourdre à chaud dans un peu d'eau distillée; refroidir, ajouter :
Hydroquinone ..... 0,5 g.
Eau distillée q. s. p. 100 cm³

glycérophosphate et pyrophosphate de sodium : solution M/10
acétate de sodium : solution M/1.

N. B. — Aux solutions de véronal Michaëlis, acétate, β-glycérophosphate et pyrophosphate de sodium, ajouter quelques gouttes de chloroforme pour assurer une bonne conservation.

Le système phosphatasique du sérum à l'état normal.

Un système enzymatique est toujours constitué par un ou plusieurs enzymes accompagnés d'activateurs et d'inhibiteurs que l'enzymologie moderne désigne sous le nom « d'effecteurs ». Son activité physiologique dépend, non seulement de la quantité d'enzyme présente, mais aussi de la concentration des divers effecteurs dont les modifications participent à la régulation du pouvoir enzymatique du système.

Dans le cas particulier des phosphatases les effecteurs

diffèrent selon le type de spécificité (phosphomonoestérases et pyrophosphatases par exemple) et selon le pH optimum (phosphomonoestérases A I, A II, A III, A IV). C'est ainsi que la cystéine inhibe fortement la phosphomonoestérase A I, mais elle n'a une action semblable ni la pyrophosphatase alcaline, ni les autres phosphomonoestérases. De même l'ion Mg^{++} active l'enzyme A I, inhibe la phosphomonoestérase A III et est inefficace sur l'enzyme A II de même spécificité. On trouvera un tableau résumant ces différences dans une récente mise au point de Roche et Courtois [138]. Il a même été possible d'observer une action différente de divers effecteurs sur un enzyme de même type (A I) extrait de différents organes (Bodansky ; Roche, Laromiguière et Laurens [137]). C'est ainsi que la phosphatase intestinale A I n'est pas inhibée par les acides biliaires, tandis que le même enzyme extrait du rein ou de l'os l'est à des degrés divers. Ainsi l'étude du système phosphatasique du sérum comporte-t-elle nécessairement :

1° l'identification des phosphatases par leur activité sur un type de substrat particulier (ester phosphorique ou pyrophosphorique) ;

2° la caractérisation de leurs effecteurs.

Il existe déjà des données multiples à ce sujet, mais nous avons antérieurement mis en évidence leurs lacunes en ce qui concerne les pyrophosphatases en particulier et l'objet de ce chapitre est de combler certaines d'entre elles.

En l'état actuel de nos connaissances, on admet que le sérum sanguin renferme 2 phosphomonoestérases et 1 pyrophosphatase actives respectivement aux pH optimum de 8,5 — 9,2 et 5 - 5,8 répondant aux types A I et A II. Quant à la pyrophosphatase, son optimum d'action est à pH 7,2 - 7,5. Nous nous sommes tout d'abord préoccupés de rechercher si le sérum ne renfermait pas d'autres phosphatases de même spécificité comme tel est le cas pour presque tous les organes, sauf la prostate dans

laquelle on ne rencontre que la phosphomonoestérase A II. En ce qui concerne l'action des effecteurs, nous avons localisé nos recherches sur divers points n'ayant pas fait l'objet de travaux antérieurs systématiques estimant qu'il n'y avait pas lieu de contrôler sur une large échelle les données classiques comme l'activation de la phosphomonoestérase A I par Mg^{++}. Par contre l'action d'autres cations sur cet enzyme n'a pas encore été étudiée de manière satisfaisante et nous l'avons entreprise. De plus, comme l'acide cholique a permis de différencier certaines phosphomonoestérases A I, il y avait lieu de l'étudier sur le sérum.

Phosphomonoestérases. — Pour chercher à mettre en évidence dans le sérum l'existence des 3 phosphomonoestérases que l'on rencontre dans presque tous les organes et pour déterminer leur pH optimum d'action, nous avons constitué une gamme de pH aussi étendue que possible au moyen des données figurant au tableau I, et déterminé l'activité phosphatasique du sérum selon la technique décrite antérieurement (cf. page 35). Nous avons obtenu les résultats suivants exprimés en gammas de phosphore libéré par cm^3 de sérum.

TABLEAU II.

pH	3,6	3,8	4,1	4,4	5	5,4	5,8	6	6,4	7	7,4	8	8,4
N°													
VIII.. ..		*25*	3	18	7	*25*	21	11	7				
IX		*16*	8	2	8	18	*23*		46				
X	40	*44*	43	31	21	*29*	*44*	34	31				
XV.....		27		10	3	*24*	14		21	28	*43*		
XVII....		*12*	4	9		*25*	21		34	25	*42*		
XXIV...	12	*14*	5	5	2	*11*	10			14	*31*	25	*31*

Il ressort de l'examen de ces résultats qu'il existe dans le sérum normal trois phosphomonoestérases dont les pH optimum d'action sont respectivement de :

pH 3,8 pour la phosphomonoestérase de type A III
5,4 - 5,8 — A II
7,4 - 8 — A I

L'existence de la phosphatase de pH optimum alcalin est constante, tandis que certains sérums sont pratiquement dépourvus d'enzymes actifs en milieu acide. Ces pH optima d'action étant établis nous avons cherché quel pouvait être le taux de ces enzymes dans les sérums normaux, les résultats ont été les suivants :

TABLEAU III.

pH	3,8	5,4	7,4
N°			
VIII	25	25	
IX	16		
X	44	29	
XV	27	24	43
XVII	12	25	42
XIX	12	20	38
XXIV	14	11	31
XXV	32	16	40
XXVI	16	32	38
XXVII			36
XXVIII	6	14	38
XXIX	4	36	28
XXX	21	13	42
CCI	51	16	42
CCII	17	8	33
CCIII	32	11	66
CCIV	27	23	60
CCX	5	5	47
CCXI	9	9	60

Compte tenu des réactions de chaque sujet nous pouvons dire d'une façon générale que la phosphatasémie est voisine des valeurs moyennes suivantes :

pH 3,8 23
pH 5,4 17
pH 7,4 45

D'autre part nous avons étudié le comportement de ces enzymes vis-à-vis de l'ion Mg^{++} ; pour les types A I et A II les chiffres que nous avons obtenus sont en accord avec les travaux antérieurs ; à savoir que l'ion Mg^{++} active l'enzyme de type A I, qu'il a peu d'action

sur le type A II, nous avons insisté plus spécialement sur le type A III de pH optimum 3,8. Nous avons fait agir pour cela 0,1 cm³ de sulfate de magnésium en solution M/10, les résultats ont été les suivants ; à savoir que l'ion Mg^{++} inhibe cet enzyme :

TABLEAU IV.

pH 3,8	Témoin	Mg++	p. 100 d'inhibition
I.....	33	14	63 p 100
III.....	19	10	46 —
IV.....	27	18	33 —

Pyrophosphatases. — Pour étudier les pyrophosphatases nous avons employé le même protocole expérimental que précédemment en changeant le substrat. Nous avons obtenu les résultats suivants :

TABLEAU V.

pH	3,6	3.8	4,0	4,5	5,0	5,4	5,8	6,0	6,4	7,0	7,4	8,0
N°												
XVIII.....	*40*		6	2	27	*34*		4	*74*	10	10	
XIX b.....	*51*	28		11	17	16	12		*30*	24	*38*	
XXII.....	*60*	36						30	*39*	27	*67*	44

Ces chiffres révèlent l'existence de 3 pH optima d'action localisés aux points suivants :

pH 3,6 pour la pyrophosphatase de type I
6,4 — II
7,4 - 8 — III

D'autre part nous avons cherché à déterminer les valeurs courantes dans les sérums normaux, nous avons réuni ces résultats dans le tableau suivant :

TABLEAU VI.

pH	3,6	6,4	7,4
Obs. N°			
XXII	60	39	67
XXIII	86	69	
XXXIII	70	16	46
XXXIV	62	30	96
XXXV	86	70	112
XLII	78	96	80
XLIII	104	36	62
XLIV	62	46	70
CCVI	114	79	66
CCVII	80	75	71
CCVIII	91	49	86
CCIX	78	36	65
CCXIII	75	57	55
CCXII	88	91	66

L'examen de ces résultats semble montrer que les pyrophosphatases sont plus actives que les phosphomonoestérases, leurs valeurs moyennes étant les suivantes :

pH 3,6	81
pH 6,4	56
pH 7,4	68

Comparaison entre les enzymes sériques et les enzymes des organes. — Dans le cadre des phosphomonoestérases comme dans celui des pyrophosphatases isodynames, l'enzyme alcalin (type I) est le plus fréquent (*cerveau, glande mammaire, muqueuse intestinale, os, rate, rein, sérum,* foie, hématies) alors que l'enzyme acide (type II) en ce qui concerne les phosphomonoestérases se rencontre en grande quantité dans le *foie*, la *rate* et la *prostate,* qui en est exceptionnellement riche, mais aussi dans le cerveau, l'intestin, le rein et le sérum ; de même dans le *foie,* l'intestin, la rate, le rein et le sérum pour les pyrophosphatases. Le foie, l'intestin et le sérum renferment le type III des phosphomonoestérases tandis qu'on a reconnu ce même type dans

les pyrophosphatases du foie, des *hématies* (1), de l'intestin, du rein, de la rate et du sérum. Ces enzymes ne réagissent pas identiquement vis-à-vis des effecteurs, leur étude systématique a été entreprise par ROCHE et ses collaborateurs ; on trouvera dans [**100 - 137**] les premiers résultats de ces recherches.

LES ACTIVATEURS DES PHOSPHATASES SÉRIQUES. — Parmi les constituants de la cellule animale, les métaux tiennent une place importante et il est possible qu'ils jouent un rôle dans les actions enzymatiques. Nous avons essayé de voir *in vitro* quelle pouvait être l'action de ces ions métalliques (Mg^{++}, Mn^{++}, Ca^{++}, Fe^{++}, Zn^{++}) et aussi de l'acide cholique, étant donné le rôle que pourraient jouer les acides biliaires dans les hyperphosphatasémies d'origine hépatique.

Action de l'ion Mg^{++}. — Nous avons vu précédemment que l'ion Mg^{++} était activateur de la phosphomonoestérase alcaline de pH optimum 7,4 - 8,0 ; qu'il avait peu ou pas d'action sur la phosphomonoestérase acide de pH optimum 5,4 et qu'il inhibait la phosphomonestérase très acide de pH optimum 3,8. Nous avons fait agir, pour nos expériences et déposé dans chaque tube en expérience 0,05 cm^3 d'une solution M/10 de sulfate de magnésium.

Action de l'ion Mn^{++}. — Le manganèse employé à la même concentration à partir de la solution M/10 de sulfate, soit 0,5 cm^3 pour un volume total de 10 cm^3, semble activer l'enzyme sérique de type A III, son action est assez imprécise sur le type A II, enfin il inhiberait l'enzyme de type A I des phosphomonoestérases.

Action de l'ion Ca . — Le calcium employé à la même concentration que les sels précédents en partant d'une solution d'acétate de calcium, inhiberait l'enzyme très

(1) Les organes soulignés (en italique) sont ceux particulièrement riches en enzyme.

acide de pH optimum 3,8 et l'enzyme alcalin de pH optimum 7,4. L'action sur l'enzyme acide de pH optimum 5,4 est assez variable, on peut cependant penser à une inhibition.

Action de l'ion Fe^{++}. — Ainsi que l'avaient déjà remarqué Hori [81], Mori [114], Roche, Thoai et Durand [136], nous avons constaté que le fer était inhibiteur des phosphomonoestérases et des pyrophosphatases. Nous avons employé une solution M/10 de sulfate de fer préparée extemporanément dont nous avons ajouté 0,1 cm³ à chaque tube en expérience.

Nous avons résumé dans le tableau VII les résultats au moyen de plusieurs expériences sur les phosphomonoestérases, en indiquant à côté de chaque valeur les pourcentages d'activation et d'inhibition.

TABLEAU VII.

pH	3,8	p. 100	5,4	p. 100	7,4	p. 100
Témoin.....	32		15		55	
Mg.....	23	—28	18	+12	63	+14
Mn.....	36	+11	13	—18	25	—54
Ca.....	25	—40			47	—14
Fe.....	21	—33	12	—24	44	—20

Action de l'ion Zn^{++}. — Etant donné le rôle du zinc dans les proliférations cellulaires, rôle sur lequel nous reviendrons plus loin, nous avons étudié l'action de ce métal de façon plus détaillée.

Nous avons employé 0,1 cm³ d'une solution M/1000 de sulfate de zinc et nous avons constaté que ce métal était toujours activateur des phosphomonoestérases et des pyrophosphatases des sérums normaux.

TABLEAU VIII.

Phosphomonoestérases.

pH	3,8			5,4			7,4		
	tém.	Zn	p. 100	tém.	Zn	p. 100	tém.	Zn	p. 100
Obs. N°									
XV.....	27	35	+29	24	38	+58	43	56	+30
XVII....	12	21	+75	25	34	+36	42	64	+52
XIX.....	12	18	+50	20	24	+20	38	46	+21
XXVI ...	16	29	+81	32	38	+18	38	43	+13
XXVIII .	6	10	+66	14	22	+57	38	51	+34
XXIX ...	4	6	+50	36	48	+33	28	49	+75
XXX	21	30	+42	13	15	+15	42	52	+22
CCI.....	51	60	+17	16	20	+25	42	54	+30
CCII....	17	23	+35	8	14	+75	33	47	+30
CCIII...	32	44	+37	11	17	+54	66	83	+19
CCIV ...	27	33	+25	23	31	+35	60	85	+41
CCX	5	8	+60	5	7	+40	47	67	+42
CCXI....	9	12	+33	9	11	+22	60	80	+12

TABLEAU IX.

Pyrophosphatases.

pH	3,6			6,4			7,4		
	tém.	Zn	p. 100	tém.	Zn	p. 100	tém.	Zn	p. 100
Obs. N°									
XXII....	60	99	+43	39	52	+33	67	72	+ 7
XXXIII..	70	81	+15	16	28	+75	46	54	+17
XXXIV..	62	83	+25	30	35	+16	96	115	+18
XXXV...	86	96	+11	70	83	+18	112	121	+ 8
XLII....	78	86	+10	96	107	+11	86	100	+14
XLIII...	94	107	+12	36	48	+33	62	75	+20
XLIV ...	62	75	+17	46	54	+17	70	87	+24
CCVI....	114	121	+ 6	79	83	+ 5	66	71	+ 7
CCVII...	80	89	+11	75	91	+21	71	83	+16
CCVIII..	91	100	+ 9	49	60	+22	86	94	+ 9
CCIX....	78	92	+19	36	43	+18	65	69	+ 6
CCXII...	88	103	+16	91	107	+16	66	97	+16
CCXIII..	75	89	+25	57	62	+ 8	55	85	+54

Nous avons essayé également de voir quelle était l'action du zinc à différentes concentrations, sur la phosphomonoestérase alcaline en partant de quantités très faibles. Les chiffres de dilution indiqués sur le tableau X sont calculés par rapport à la solution initiale M/1000 de sulfate de zinc, ils indiquent les quantités que nous avons ajouté à nos tubes à hydrolyse qui, rappelons-le, renferment 10 cm³ de β-glycérophosphate de sodium dans un milieu dont le pH (7,4) est maintenu constant par un mélange tampon. Pour faciliter les manipulations nous avons employé une dilution plus grande pour les faibles concentrations.

TABLEAU X.

	Témoin	0,001	0,005	0,01	0,02	0,05	0,1	0,2	0,5	1 cm³
N°										
XX...	42			45	48	50				
				+7 %	+14 %	+18 %				
XXI..	54	57	58	60	61	62	65	66	65	68
		+ 5 %	+ 7 %	+11 %	+13 %	+15 %	+20 %	+22 %	+20 %	+26 %

D'après ces résultats, nous voyons que l'ion Zn^{++} est un activateur très puissant puisque pour 1/1000 de millimolécule de sulfate de zinc l'activation de la phosphomonoestérase alcaline est déjà de + 5 p. 100. Cette activation augmente régulièrement jusqu'à 1/10 de millimolécule, à partir de cette concentration la courbe des activations atteint un palier, c'est pourquoi nous avons employé cette concentration dans nos expériences.

Action de l'acide cholique. — Etant donné l'action possible des acides biliaires dans les hyperphosphatasémies d'origine hépatique, nous avons essayé de voir, *in vitro,* si l'acide cholique exerçait une activation sur la phosphomonoestérase alcaline. Nous avons résumé les résultats de nos essais dans le tableau XI. Dans chaque cas nous avons employé 0,1 cm³ d'une solution M/1000 d'acide cholique pour un volume de 10 cm³.

TABLEAU XI.

Obs. N°	p. 100 d'activation ou d'inhibition	Obs. N°	p. 100 d'activation ou d'inhibition
	p. 100		p. 100
XXX	+ 65	LXVII	+ 19
XXXI	0	LXX	+ 28
XXXII	+ 9	LXXI	+ 6
XXXVI	+ 4	XC	— 7
XL	+ 16	XCI	— 5
XLI	— 6	XCII	— 10
LXVI	+ 56	XCIII	— 8

Les résultats ci-dessus, exprimés en pourcentage d'activation ou d'inhibition, montrent que l'acide cholique, employé à cette concentration, est tantôt activateur, tantôt inhibiteur de la phosphomonoestérase alcaline. Il ne semble donc pas qu'il joue un rôle important dans les variations de la phosphatasémie.

L'ensemble des faits observés traduit la sensibilité du système phosphatasique du sérum à divers effecteurs. Il y a lieu d'insister sur le fait que les caractères des enzymes sont ainsi définis pour les conditions réalisées sur le sérum et non pour ces enzymes purs. Cette réserve doit nécessairement être faite car il est certain que les phosphatases purifiées ne se comportent pas vis-à-vis des divers effecteurs de la même manière que dans les organes ou les humeurs où certains peuvent exercer sur eux une action indirecte très marquée (par exemple, l'activation par oxydation des groupements —SH inhibant naturellement l'enzyme).

Mécanisme de l'hyperphosphatasémie.

L'hyperphosphatasémie, et spécialement celle de la phosphomonoestérase alcaline, semble être un fait commun à de nombreux cas pathologiques : maladies osseuses (ostéites, rachitisme), ictères par rétention, néoplas-

mes entre autres. Ce manque de spécificité ne facilite pas l'emploi des mesures de la phosphatasémie dans le diagnostic clinique différentiel ; il ne permet guère de rechercher, *a priori*, l'origine d'une hyperphosphatasémie dans la lésion d'un organe déterminé. Malgré ce manque de spécificité, l'hyperphosphatasémie est souvent attribuée au passage dans le sérum sanguin des enzymes des tissus pathologiques (Bodansky [35]). Cependant, les recherches de Thannhauser, Reichel, Grattan et Maddock [161], celles de Giri [68], confirmées par Albers [3] ont montré que le mélange de sérum normal et de sérum provenant d'un sang hyperphosphatasémique présente une activité phosphatasique supérieure à celle des deux sérums agissant isolément. Ce fait laisse penser à la présence d'un activateur dont la formation est une réponse non spécifique plus ou moins intense, à de nombreux troubles pathologiques.

Il nous a été possible de mettre en évidence la présence d'un tel activateur dans le cas du sérum de cancéreux.

Nous avons dialysé pendant 24 heures contre de l'eau distillée en changeant l'eau 2 fois. Ces eaux de dialyse conservées à la glacière, ont été mélangées et concentrées par distillation sous vide à une température inférieure à 42° pour obtenir 20 cm^3 environ.

Nous avons ensuite mesuré l'activité phosphatasique en mélangeant un sérum normal dans les conditions suivantes : dans chaque tube à hydrolyse, nous avons mis successivement : 2 cm^3 de β-glycérophosphate de sodium M/10 + un tampon pour obtenir un pH de 7,4 + 1 cm^3 de sérum normal + 5 cm^3 du dialysat concentré. L'hydrolyse a duré 18 heures à 37°.

Le produit qui a diffusé au cours de la dialyse est capable d'activer la phosphomonoestérase alcaline du sérum normal ainsi que le montrent les résultats suivants :

	Sérum normal		Soit une activation de
	sans dialysat	avec dialysat	
Témoin.....	56	91	+ 62 p. 100

	Sérum normal		Activation
	sans dialysat	avec dialysat	
Témoin.....	64	135	+ 110 p. 100
0,05 cm³ SO_4Zn M/1000	88	178	+ 102 p. 100
0, 1 cm³ SO_4Zn M/1000	96	176	+ 83 p. 100

Ce produit n'agit pas spécifiquement sur l'enzyme du sérum ; nous avons refait la même expérience en mélangeant les eaux de dialyse à 0,5 cm³ d'une solution de phosphatase alcaline du rein (produit ALBERS) purifiée. Le produit qui a diffusé au cours de la dialyse est capable d'activer la phosphatase alcaline du rein en présence de l'ion Mg^{++} (10^{-3} M) dans les mêmes proportions.

TABLEAU XII.

Phosphatase alcaline du rein (ALBERS).

	Sans dialysat	Avec dialysat	Activation
Témoin.....	240	342	+ 42 p 100
0,1 cm³ SO_4Zn M/1000..	112	266	+140 p. 100
0,2 cm³ SO_4Zn M/1000..	54	146	+184 p. 100
0,5 cm³ SO_4Zn M/1000..	28	112	+280 p. 100

TABLEAU XIII.

Phosphatase alcaline du rein (ALBERS).

	Sans dialysat	Avec dialysat	Activation
Témoin.....	222	532	+135 p. 100
0,1 cm³ SO_4Zn M/1000..	95	426	+330 p. 100
0,2 cm³ SO_4Zn M/1000..	62	282	+365 p. 100
0,5 cm³ SO_4Zn M/1000..	46	164	+236 p. 100

TABLEAU XIV.

Phosphatase alcaline du rein (ALBERS).

	Sans dialysat	Avec dialysat	Activation
Témoin.....	206	474	+ 84 p. 100
0,1 cm³ SO_4Zn M/1000..	86	188	+111 p. 100
0,2 cm³ SO_4Zn M/1000..	54	86	+116 p. 100
0,5 cm³ SO_4Zn M/1000..	28	86	+193 p. 100

La lecture des résultats ci-dessus montre que le résultat est le même que celui qui se produit en présence de sérum. L'activation peut atteindre + 365 p. 100.

Cet activateur semble, par ailleurs, respecter les autres caractères de l'enzyme. C'est ainsi que le sérum est très légèrement activé par de très faibles concentrations de zinc (5.10^{-6} à 10^{-5} M), alors que, ainsi que nous le verrons plus loin, le sérum de cancéreux est inhibé dans les mêmes conditions. Dans les expériences ci-dessus, le produit de concentration des eaux de dialyse n'affecte pas, cependant, le comportement du sérum normal vis-à-vis du zinc.

Il existe donc dans le sérum des hyperphosphatasémiques un facteur dont la formation peut expliquer l'augmentation de l'activité phosphatasique dans certains cas pathologiques. Son action aussi efficace sur les

phosphatases d'origines différentes expliquerait le caractère commun de l'hyperphosphatasémie observée dans les divers troubles pathologiques. Celle-ci est due, tout au moins, à l'activation des enzymes sériques et non à une augmentation de leur taux.

DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSIONS DU CHAPITRE I.

Deux ordres de faits ont été étudiés dans ce chapitre : l'identification des constituants du système phosphatasique du sérum humain et la nature des hyperphosphatasémies.

1° *Constituants du système phosphatasique du sérum.* — Dans le domaine des phosphomonoestérases (phosphatases), comme dans celui des pyrophosphatases, il est certain que le système sérique est complexe. Trois pH optimum d'action vis-à-vis du β-glycérophosphate et du pyrophosphate de sodium se manifestent. En effet, dans le sérum comme dans les extraits de nombreux organes, ces trois optimum traduisent, dans chaque cas, des activités enzymatiques qu'il est difficile de séparer, étant donné leur faible activité ; tandis que cette séparation a été réalisée dans des organes tels que le foie, le rein, etc... Néanmoins, les expériences que nous avons faites sur l'activation et l'inhibition de ces trois enzymes montrent déjà qu'ils ne réagissent pas de la même façon vis-à-vis des métaux. Ces expériences mériteraient d'être reprises pour établir de façon complète la différenciation entre les phosphomonoestérases et les pyrophosphatases du sérum.

C'est là un fait dont on pouvait espérer tirer parti en chimie clinique, car les systèmes phosphatasiques des

divers organes sont caractérisés par une prédominance de l'un ou de l'autre enzyme, le foie, par exemple, étant très riche en phosphatases actives à pH 5,6, tandis que l'intestin, pauvre en celle-ci, est très riche en phosphatases actives en milieu faiblement alcalin. L'expérience clinique n'a d'ailleurs pas vérifié cette manière de voir.

Dans le sérum normal, la phosphomonoestérase active en milieu faiblement alcalin (type A I de la classification) est toujours beaucoup plus abondante que celles hydrolysant le même substrat, en milieu acide, tandis que l'action des trois pyrophosphatases est voisine, comme le montrent les valeurs moyennes suivantes :

pH	Action sur le β glycérophosphate de sodium	Action sur le pyrophosphate de sodium
—	—	—
7,4	51	68
6,4	—	63
5,4	12	—
3,8	23	87

Toutefois, il convenait de signaler que l'action de ces enzymes en milieu acide est moins régulière et qu'elle fait pratiquement défaut dans certains sérums.

2° *Nature de l'hyperphosphatasémie.* — L'activité d'une phosphatase dans son milieu étant fonction de son taux et de celui de ses effecteurs, la question se posait de savoir si son augmentation, dans certains sérums pathologiques était ou non liée à son état d'activation. L'expérience a montré que le sérum de sujets hyperphosphatasémiques renfermait une substance dialysable dont l'addition au sérum normal augmente l'activité phosphatasique (A I) de celui-ci, de sorte que l'hyperphosphatasémie traduit, partiellement tout au moins, la présence dans le sérum de ces malades d'un (ou plusieurs) activateur, et non une hypersécrétion de phosphatase par un organe déterminé. Ce fait explique, sans doute, le défaut relatif de spécificité des hyperphosphatasémies.

CHAPITRE II.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE LA PHOSPHATASÉMIE.

Dans le chapitre précédent nous avons déterminé l'existence de trois phosphomonoestérases et de trois pyrophosphatases ; il convenait d'explorer les variations individuelles ou conjuguées de chacune d'entre elles. Nous avons étudié successivement les modifications de la phosphatasémie et de la pyrophosphatasémie dans les maladies hépatiques, les cancers, quelques maladies osseuses, divers états pathologiques (tuberculose, syphilis, misères physiologiques, etc...).

Etant donné l'action des métaux sur les phosphatases isodynames, nous avons étudié plus spécialement l'action du zinc sur ces enzymes.

Nous résumerons, tout d'abord, très brièvement, les observations cliniques ; les diverses valeurs de la phosphatasémie et de la pyrophosphatasémie seront rassemblées dans un tableau, que l'on trouvera en fin de paragraphe, qui permettra de comparer ces valeurs entre elles.

Nous remercions très vivement MM. les Médecins des Hôpitaux de Marseille qui ont bien voulu nous accueillir dans leur service et qui ont mis leurs malades à notre disposition.

Maladies hépatiques.

Ictères par rétention.

Obs. XLV. — 13-12-42. — Aubert 17 (Conception). — N... Jean, 75 ans.

Ictère franc des téguments et des muqueuses, température sub-fébrile avec poussées à 39°. A la radio : présence d'un calcul vésiculaire. Absence de sels biliaires, pigments biliaires abondants. Cholestérolémie : 1,40. Tubage duodénal : pH 6,5 : présence de microcalculins de cholestérol.

A. P..... pH 3,8 : 36 pH 5,4 : 49 pH 7,4 : 185

Obs. LVI. — 28-1-43. Aubert 18 bis. — N... Armando, 53 ans.

Ictère franc des téguments, foie volumineux, très dur, douloureux à la palpation. Pas d'éthylisme. Présence d'un calcul vésiculaire visible à la radio. Absence de sels biliaires, présence de pigments biliaires, urines acajou. Cholestérolémie : 1,50.

A. P..... pH 3,8 : 32 pH 5,4 : 28 pH 7,4 : 160

Obs. LXII. — 12-2-1943. — Maurel 4 (Conception). — F... Marcelle.

Ictère par rétention, présence d'un calcul dans le cholédoque (contrôlé à l'autopsie). Cholestérolémie : 1,60. Bilirubinémie supérieure à 1,20. Urines brun acajou.

A. P..... pH 3,8 : 30 pH 5,4 : 19 pH 7,4 : 141
A. Pyro.... pH 3,6 : 149 pH 6,4 : 52 pH 7,4 : 79

Obs. LXIV. — 4-3-1943. — Roggero 14 (Conception). — G... Lucienne, 61 ans.

Ictère franc des téguments et des muqueuses. Une laparotomie exploratrice révèle la présence d'un calcul volumineux dans la voie biliaire principale. Cholestérolémie : 1,55.

A. P..... pH 3,8 : 54 pH 5,4 : 20 pH 7,4 : 113
A. Pyro.... pH 3,6 : 145 pH 6,4 : 60 pH 7,4 : 94

Obs. LXVI. — 9-4-1943. — Tricon 10 (Hôtel-Dieu). — B... Marie-Rose, 21 ans.

Ictère lithiasique. Albumine urinaire : 0.10. Absence de glucose. Présence de sels et de pigments biliaires.

A. P..... pH 3,8 : 14 pH 5,4 : 20 pH 7,4 : 151

N. B. — A. P. signifie : activité phosphatasique, et A. Pyro : activité pyrophosphatasique.

Obs. LXVII. — 9-4-1943. — Tricon 7. — B... Joséphine, 38 ans.

Ictère franc des téguments et des muqueuses. Foie volumineux débordant de 3 doigts le rebord costal ; douloureux à la palpation ; opéré le 15-4-43 : présence d'un calcul vésiculaire. Albumine urinaire : 0,20. Absence de sels et de pigments biliaires.

A. P..... pH 3,8 : 13 pH 5,4 : 20 pH 7,4 : 92

Obs. LXVIII. — 9-4-1943. — K... Pétrovna, 50 ans (Pr Monges).

Ictère ayant débuté brusquement en mars 43. Traité antérieurement pour cholécystite. Albumine urinaire : traces, absence de sels biliaires, présence de pigments. Cholestérolémie : 3,18.

A. P..... pH 3,8 : 15 pH 5,4 : 23 pH 7,4 : 85

Obs. LXIX. — 10-4-1943. — M... Yves, 11 ans (Dr de Luna).

Ictère franc des téguments ayant débuté il y a un mois.

A. P..... pH 3,8 : 31 pH 5,4 : 20 pH 7,4 : 116

Obs. LXXI. — 15-5-1943. — Marie Gras 6 (Conception). — S... Louis, 42 ans.

Subictère léger, foie très volumineux avec douleur localisée au niveau de la vésicule, présence de sels et de pigments biliaires.

A. P..... pH 3,8 : 21 pH 5,4 : 23 pH 7,4 : 88

Obs. LXXII. — 18-5-1943. — C. M. H. 9 (Conception). — Q... Louis, 43 ans.

Ictère généralisé des téguments et des muqueuses. Ethylisme avec ascite. Lithiase cholédocienne. Présence de sels et pigments biliaires (urines acajou, selles couleur mastic), absence d'albumine et de glucose.

A. P..... pH 3 8 : 37 pH 5,4 : 20 pH 7,4 : 85

Ictères toxiques.

Obs. LXV. — 17-3-1943. — C. M. F. 24 (Conception). — S... Yvette, 20 ans.

Ictère franc des téguments ayant succédé à l'ingestion de 6 œufs avariés et d'une « grosse quantité de chocolat ». Présence de glucose et de pigments biliaires dans les urines.

A. P..... pH 3,8 : 54 pH 5,4 : 20 pH 7,4 : 65
A. Pyro.... pH 3,6 : 65 pH 6,4 : 53 pH 7,4 : 119

Obs. LXX. — 15-5-1943. — Hôtel-Dieu (Pr Monges). B... Gugliselmia, 54 ans.

Début d'ictère provoqué par des œufs avariés, absence de sels biliaires, présence de pigments biliaires.

A. P..... pH 3,8 : 10 pH 5,4 : 20 pH 7,4 : 69

Cancers du foie.

Obs. XLVI. — 15-12-1942. — Rouffio 19 (Conception). — S... Antoinette, 55 ans.

Ictère franc ayant débuté il y a un mois, coloration intense des téguments et de la cornée, nodules hépatiques décelables à la palpation. Gastrectectomie il y a 1 an ; à l'examen histologique : épithélioma cylindrique, granuleux, glandulaire, à disposition infiltrante. Urines acajou, présence de sels biliaires, anémie assez prononcée (G. R. : 2.800.000).

A. P..... pH 3,8 : 81 pH 5,4 : 60 pH 7,4 : 330

Décédée en février 1943 ; à l'autopsie : présence de noyaux néoplasiques dans le foie, métastases multiples.

Obs. XLVIII. — 19-12-1943. — Aubert 20 (Conception). — L.... Arthur, 60 ans.

Ictère généralisé des téguments et muqueuses, éthylisme ancien, cirrhose avec ascite, foie volumineux, mamelonné. Décédé le 22-12-43. A l'autopsie : néoplasme du foie.

A. P..... pH 3,8 : 60 pH 5,4 : 119 pH 7,4 : 168

Obs. XLIX et *L.* — 19-12-1942. — Aubert 3 (Conception). — L.... Fernand, 22 ans.

Entre à l'hôpital pour douleurs au creux épigastrique, pas d'hématémèse, ni de moelena. Le 21-12-42, poussée ictérique, absence de sels et pigments biliaires.

21-12-1942 :

Tubage duodénal : Bile A, pH 7, présence de levures
Bile B et C, pH 6,2 et 5,8, sels et pigments biliaires.

31-12-1942 :

Tubage duodénal : Bile A, pH 4,6, sels biliaires +, pigments biliaires 0.
Bile B, pH 4,6, sable de cholestérol.
Bile C, sels et pigments biliaires, présence de microcalculins de cholestérol.

Cholestérolémie : 1,80 ; bilirubinémie (cholémie pigmentaire) : 40 mg. p. 100. Radiographie du foie : image calculeuse, présence d'une opacité volumineuse arrondie à la partie supérieure (néo du foie ?). 6-2-1943 : décédé, autopsie impossible.

19-12-42 :

A. P..... pH 3,8 : 133 pH 5,4 : 120 pH 7,4 : 148

15-1-43 :

A. P..... pH 3,8 : 122 pH 5,4 : 120 pH 7,4 : 139

Obs. LI et *LII.* — 12-1-1943. — Aubert 33 (Conception). — T... Louis, 50 ans.

Foie très débordant, à la palpation on sent des nodosités dures et volumineuses. A la radio : masse hépatique déplacée vers le bas, l'augmentation affecte surtout le lobe droit, pas de voussure des bords pouvant représenter un kyste. Absence de sels et pigments biliaires. 15-1-1943 : ictère généralisé avec présence de sels et pigments biliaires.

A. P..... pH 5,4 : 60 pH 7,4 : 199

25-1-1943 :

A. P..... pH 3,8 : 69 pH 5,4 : 60 pH 7,4 : 205

30-1-1943 : décédé ; à l'autopsie, neo du lobe droit.

Obs. LV. — 27-1-1943. — C. M. H. 37 (Conception). — B... Antonin, 65 ans.

Foie volumineux, éthylisme ancien, cirrhose avec ascite. Opéré le 10-2-43, présence d'une tumeur dans le foie. A l'examen histologique : épithélioma malpighien spinocellulaire à disposition infiltrante.

A. P..... pH 3,8 : 53 pH 5,4 : 73 pH 7,4 : 160

Obs. CVII. — 28-9-1943. — Rouffio 28 (Conception). — R... Marie, 58 ans.

Foie volumineux avec ascite. A la radio : hépatomégalie volumineuse ; néo probable du foie.

A. P..... pH 5,4 : 88 pH 7,4 : 130

Obs. CIX. — 5-10-1943. — Fourtou 17 (Conception). — M... Joseph.

Foie énorme, très dur, subictère léger.

A. P..... pH 7,4 : 188

Décédé le 20-10-1943 ; à l'autopsie : néo du foie.

Obs. CXII. — 8-10-1943. — Coquand 10 (Conception). — B... César, 68 ans.

Néoplasme du foie identifié après opération.

A. P..... pH 5,4 : 53 pH 7,4 : 112

Obs. CXXXVI. — 3-5-1944. — C. M. F. 3 (Conception). — M^me^ X...

Néoplasme du foie.

A. P..... pH 3,8 : 105 pH 5,4 : 117 pH 7,4 : 224
A. Pyro.. pH 3,6 : 145 pH 6,4 : 190 pH 7,4 : 185

Cancers des voies biliaires.

Obs. LVIII. — 8-2-1943. — C. M. F. 18 bis (Conception). — R... Charlotte, 41 ans.

Entre à l'hôpital pour cholécystite ; pas de calculs visi-

bles à la radio, foie douloureux, amaigrissement considérable, cholestérolémie : 1 g.,50.

A. P..... pH 3,8 : 60 pH 5,4 : 64 pH 7,4 : 127

Décédée le 20-2-1943. A l'autopsie : néo de la vésicule biliaire.

Obs. LXIII. — 4-3-1943. — Coulet 18 (Conception). — C... Fortunée, 45 ans.

Subictère léger, vésicule biliaire volumineuse, très sensible à la palpation. Opérée le 20-3-1943 : présence d'une tumeur néoplasique dans la voie biliaire principale.

A. P..... pH 3,8 : 64 pH 5,4 : 60 pH 7,4 : 93
A. Pyro.... pH 3,6 : 86 pH 6,4 : 48 pH 7,4 : 135

Obs. LXXIII, LXXIV, LXXV, LXXVI. — 28-9-1943. — Coulet 15 (Conception). — N... Françoise, 38 ans.

Ictère généralisé ayant succédé à des accès de fièvre et des douleurs dans la région hépatique. Pas de calculs visibles à la radio. Amaigrissement 19 kilogs. Urines très foncées, présence de pigments biliaires, traces d'albumine.

Tubage duodénal : Bile A et B : pH 4,6, nombreux cristaux ac. gras, mucus coagulé, microcalculins de cholestérol.
Bile C : pH 5, idem.

28-9-1943 :

A. P..... pH 3,8 : 99 pH 5,4 : 60 pH 7,4 : 149

1-10-1943 : opérée ce jour, tumeur minuscule de la voie biliaire pple.

4-10-1943 :

A. P..... pH 7,4 : 287
A. Pyro.... pH 3,6 : 160 pH 6,4 : 150 pH 7,4 : 184

18-10-1943 :

A. P..... pH 3,8 : 99 pH 5,4 : 94 pH 7,4 : 196
A. Pyro.... pH 3,6 : 148 pH 6,4 : 167 pH 7,4 : 206

29-10-1943 :

A. P..... pH 5,4 : 124 pH 7,4 : 142

Obs. CXXV. — 25-10-1943. — Centre anticancéreux. — T... Vladimir.

Néo de la vésicule biliaire.

A. P..... pH 7,4 : 184

Cirrhoses.

Obs. LIII. — 22-1-1943. — C. M. H. 42 bis (Conception). — F... André, 63 ans.

Ethylisme, cirrhose avec ascite. Foie très volumineux, non douloureux. Déclare qu'il prenait tous les jours avant la

guerre de 50 à 70 Pernod ; se contente actuellement de quelques petits verres d'alcool à brûler...

A. P..... pH 3,8 : 5 pH 5,4 : 16 pH 7,4 : 68

Obs. LIV. — 26-1-1943. — Tricon 5 (Hôtel-Dieu). — B... Joséphine, 65 ans.

Très gros foie, douloureux à la palpation, température oscillant entre 38 et 39°. Azotémie : 0,40 ; glycémie : 1,60 ; B.W. : négatif, ni glucose, ni albumine urinaire. Ponctions abdominales ayant donné respectivement 3 et 5 litres d'ascite. Avoue tardivement une passion pour les boissons fortes.

A. P..... pH 3,8 : 9 pH 5,4 : 12 pH 7,4 : 57

Obs. LVIII. — 31-1-1943. — N... Lucien, 36 ans (Dr J. Dor).

Cirrhose scléreuse .

A. P..... pH 3,8 : 10 pH 5,4 : 15 pH 7,4 : 67

Obs. LIX. — 9-2-1943. — C. M. H. 60 (Conception). — M... Joseph, 73 ans.

Cirrhose avec ascite, foie très volumineux. Ethylisme prononcé.

A. P..... pH 3,8 : 4 pH 5,4 : 8 pH 7,4 : 53
A. Pyro.... pH 3,6 : 92 pH 6,4 : 68 pH 7,4 : 70

Nous avons rassemblé dans le tableau XV les résultats obtenus dans les diverses maladies hépatiques que nous avons étudiées ; de même les résultats concernant la pyrophosphatasémie seront réunis dans le tableau XVI, afin de permettre de comparer les résultats entre eux. En même temps que la mesure de l'activité phosphatasique du sérum, nous avons étudié l'action de l'ion Zn^{++} (au moyen de 0,1 cm^3 d'une solution M/1000 de sulfate de zinc, comme dans le chapitre précédent).

L'interprétation de tous les résultats sera faite dans un paragraphe spécial situé en fin de chapitre.

TABLEAU XV.

Phosphatasémies.

pH	5.8			5.4			7.4			Nature de l'affection
	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	
Valeurs moyennes normales	23			12			51			
Obs. N°										
XLVI.....	81	73	— 9	60	60	0	330	295	—10	Cancer du foie
XLVIII	60	73	+22	119	104	—12	168	145	—13	»
XLIX	133	127	— 4	120	100	—16	148	127	—14	»
L	122	114	— 6	120	109	— 9	139	112	—19	»
LI.....				60	45	—25	199	186	— 6	»
LII.....	69	60	—13	60	58	— 3	205	178	—13	»
LV	53	35	—33	73	60	— 8	160	131	—18	»
CVII.....				88	54	—37	130	104	—20	»
CIX.....							188	172	— 8	»
CXII.....				53	49	— 7	112	94	—16	»
CXXXVI...	105			117			224	184	—18	»
										Cancers des
LVIII.....	60	56	— 6	64	69	+ 8	127	115	—10	voies biliaires
LXIII.....	64	56	—12	60	60	0	93	73	—21	»
LXXIII....	99	81	—18	60	52	—13	149	124	—16	»
LXXIV.....							287	232	—17	»
LXXV.....	99	86	—13	94	78	—17	196	164	—16	»
LXXVI.....				124	94	—24	142	112	—21	»
CXXV.....							184	140	—24	»
										Ictères
XLV	36	42	+16	49	63	+26	185	203	+ 9	par rétention
LVI.....	32	39	+21	28	35	+24	160	190	+18	»
LXII.....	30	42	+40	19	28	+36	141	167	+19	»
LXIV	54	66	+22	20	23	+15	113	135	+19	»
LXVI	14	18	+28	20	28	+30	151	210	+38	»
LXXII.....	13	15	+15	20	27	+35	92	117	+27	»
LXVIII	15	19	+26	23	31	+34	85	98	+15	»
LXIX	31	37	+19	20	24	+20	116	142	+22	»
LXXI	21	30	+22	23	27	+17	88	100	+13	»
LXXII.....	37	43	+16	20	22	+10	85	91	+ 7	»
LXV	54	63	+16	20	26	+30	65	83	+27	Ictères toxiques
LXX	10	13	+30	20	24	+20	69	78	+13	»
LIII.....	5	8	+60	16	19	+18	68	75	+10	Cirrhoses
LIV.....	9	13	+44	12	17	+41	57	68	+19	»
LVII.....	10	11	+10	15	21	+40	67	81	+20	»
LIX.....	4	6	+50	8	11	+36	53	85	+41	»

TABLEAU XVI.

Pyrophosphatasémies.

pH	3,8			5,4			7,4			Nature de l'affection
	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	
Valeurs moyennes normales	87			63			68			
Obs. N°										
LXII.....	149	160	+ 9	52	64	+23	79	90	+13	Ictère par rétention
LXIV.....	145	172	+18	60	83	+38	94	108	+14	»
LXV.....	65	80	+23	53	68	+28	119	134	+12	Ict. par intox.
LXXIV	160			150			184	131	—29	Neo v. biliaire
LXXV.....	148			167			206	164	—20	»
CXXXVI...	145			190			185	160	—13	Neo foie
LIX.....	92	101	+ 9	68	75	+ 9	70	82	+17	Cirrhose

Cancers.

Pour les observations concernant les cancers du foie et des voies biliaires, on voudra bien se reporter au paragraphe précédent relatif aux maladies hépatiques.

Obs. LX et *LXI.* — 13-2-1943. — C. M. F. 18 (Conception). — V... Elisa.

Cholécystite calculeuse, foie très débordant, vésicule biliaire douloureuse. Urines couleur porto. Le 15-2-1943, apparition d'un ictère généralisé des téguments et muqueuses.

A. P..... pH 3,8 : 103 pH 5,4 : 73 pH 7,4 : 130
A. Pyro.... pH 3,6 : 103 pH 6,4 : 60 pH 7,4 : 124

Opérée le 20-2-1943, on constate la présence d'une tumeur d'origine néoplasique de la tête du pancréas comprimant la voie biliaire ppal.

A. P..... pH 7,4 : 110

Obs. CIV. — 27-9-1943. — C. M. H. 42 (Conception). — X...

Entre à l'hôpital pour ascite, abdomen volumineux, subictère léger. L'examen radiologique révèle l'existence d'une tumeur au niveau du pancréas.

A. P..... pH 5,4 : 55 pH 7,4 : 193
A. Pyro.... pH 6,4 : 164 pH 7,4 : 182

Obs. CV. — 27-9-1943. — Cauvin 17 (Conception). — Y... Marie.

Douleurs au creux épigastrique, palpation douloureuse, on sent une tumeur dure et nodulée dans la région sus ombilicale, non adhérente à la peau. Une laparotomie exploratrice révèle un volumineux néoplasme de la tête du pancréas.

A. P..... pH 5,4 : 60 pH 7,4 : 199

Obs. XC. — 8-6-1943. — Centre anti cancéreux. — V... Odette, 32 ans.

Néo du col de l'utérus traité par les sels de radium.

A. P..... pH 5,4 : 71 pH 7,4 : 204

Obs. XCIII. — 8-6-1943. — C. A. C. (*). — L... Maria, 39 ans.

Métrorrhagies ayant débuté par un faible écoulement dont la fréquence et le volume ont augmenté progressivement. Pas de phénomènes douloureux, 1 grossesse normale. Amaigrissement ; néo de l'utérus.

A. P..... pH 5,4 : 81 pH 7,4 : 220

Obs. CXIV. — 10-10-1943. — R... Marie, 34 ans (Pr Monges).

Néoplasme de l'utérus avec propagation dans tout le petit bassin. Traitée en 1942 au Centre Anti Cancéreux par rayons X et sels de radium.

A. P..... pH 5,4 : 94 pH 7,4 : 156

Obs. CXIX. — 15-10-1943. — C. A. C. (*). — G... Fernande, 29 ans.

Néoplasme utérin traité par rayons X.

A. P..... pH 5,4 : 60 pH 7,4 : 198

Obs. CXXXVIII. — 3-5-1944. — C. M. F. 9 (Conception). — X...

Néoplasme du col utérin.

A.P..... pH 3,8 : 170 pH 5,4 : 149 pH 7,4 : 160

Obs. XCI. — C. A. C. — M... Charles, 73 ans.

Néoplasme de la lèvre supérieure.

A. P..... pH 5,4 : 130 pH 7,4 : 183

Obs. XCII. — C. A. C. — G... Louis, 68 ans.

Néoplasme du cavum, traité par rayons X en 1942.

A. P..... pH 5,4 : 60 pH 7,4 : 121

Obs. XCIV. — Marie Gras 2 (Conception). — M... Marcel, 70 ans.

Toux avec crachements purulents, pas de B. K. après ho-

(*) C. A. C. lire : Centre Anti Cancéreux (Marseille).

mogénéisation, présence de cellules néoplasiques. L'examen radiologique montre une opacité dans la région du hile faisant penser à une tumeur.

A. P..... pH 3,8 : 78 pH 5,4 : 73 pH 7,4 : 184

Obs. CXXXVII. — 3-5-1944. — X... (Dr Petit).

Néoplasme présumé du poumon.

A. P..... pH 3,8 : 75 pH 5,4 : 59 pH 7,4 : 149
A. Pyro.... pH 3,6 : 115 pH 6,4 : 145 pH 7,4 : 135

Obs. XCV. — 26-6-1943. — Marie Gras 15. — X..., 70 ans.

Scoliose récente, troubles moteurs des membres inférieurs, la radio laisse supposer l'existence d'une tumeur du rachis.

A. P..... pH 7,4 : 98.

Obs. XCVII et XCVII bis. — 26-6-1943. — Marie Gras 11. — C... Georges, 68 ans.

Cyphose avec scoliose, lésions de rhumatisme chronique, présence de ponts ostéophytiques, néoplasme probable du rachis. Calcémie : 142 mg.

A. P..... pH 3,8 : 68 pH 5,4 : 53 pH 7,4 : 141

10-10-1943 :

A. P..... pH 3,8 : pH 5,4 : 124 pH 7,4 : 154

Obs. CIII. — 27-9-1943. — C. M. H. 46 (Conception). — C... Ramon, 55 ans.

Néoplasme du rachis ; l'examen histologique d'une biopsie montre des amas cellulaires constitués par de volumineux ostéoblastes et des fibrocytes monstrueux. En conclusion : tumeur à gros potentiel métastatique, ostéo-fibro-sarcome central.

A. P..... pH 3,8 : pH 5,4 : 73 pH 7,4 : 244
A. Pyro.... pH 6,4 : 176 pH 7,4 : 212

Obs. CXXX. — 22-12-1943. — M... (Pr Roger).

Néoplasme probable du rachis, signes d'avitaminose avec ostéopathies.

A. P..... pH 5,4 : 131 pH 7,4 : 230

Obs. XCVI. — 25-6-1943. — Rouffio 22 (Conception). — X... Néoplasme du vagin.

A. P..... pH 7,4 : 110

Obs. XCVIII. — 25-9-1943. — Mallen 16 (Conception). — R... Louis.

Néoplasme de la prostate.

A. P..... pH 5,4 : 186 pH 7,4 : 280

Obs. XCIX. — 25-9-1943. — Mallen 14 **(Conception).** — B... Henri, 49 ans.

Prostate énorme, dure et douloureuse. Néoplasme avec métastases rachidiennes.

A. P..... pH 5,4 : 168 pH 7,4 : 212

Obs. CXXIV. — 20-10-1943. — Mallen 11 (Conception). — R... Auguste, 75 ans.

Prostate énorme, dure, néoplasique.

A. P..... pH 5,4 : 172 pH 7,4 : 230

Obs. CXXXIV. — 29-4-1944. — Mallen 3 (Conception). — X...

Néoplasme de la prostate.

A. P..... pH 3,8 : 105 pH 5,4 : 122 pH 7,4 : 266
A. Pyro.... pH 3,6 : 269 pH 6,4 : 138 pH 7,4 : 207

Obs. C. — 26-9-1943. — C. A. C. — X...

Néoplasme du sein traité par les rayons X.

A. P..... pH 5,4 : 59 pH 7,4 : 130

Obs. CII. — 26-9-1943. — C. A. C. — M... Angèle.

Néoplasme du sein.

A. P..... pH 5,4 : 60 pH 7,4 : 230

Obs. CXVIII. — 25-10-1943. — C. A. C. — C... Françoise.

Néoplasme du sein traité par les rayons X.

A. P..... pH 5,4 : 120 pH 7,4 : 180

Obs. CXXXIX. — 4-5-1944. — Hôpital d'Allauch. — X...

Présence d'une boule indurée, indolore dans le sein droit, rétractation du mamelon en « peau d'orange », tumeur non adhérente au plan profond, pas d'écoulement sanguin.

A. P..... pH 3,8 : 146 pH 5,4 : 126 pH 7,4 : 193
A. Pyro.... pH 3,6 : 156 pH 6,4 : 101 pH 7,4 : 129

Obs. CI. — 26-9-1943. — C. A. C. A... Fernand.

Néoplasme de la vessie.

A.P..... pH 3,8 : pH 5,4 : 82 pH 7,4 : 120

Obs. CVI. — 27-9-1943. — Marie Gras 17 (Conception). — M... Umberto, 65 ans.

Ralentissement de la déglutition, vomissements. A la radio : rétrécissement de l'œsophage. Examen d'une biopsie : épithélioma malpighien de type intermédiaire avec des globes cornés. Mitoses et monstruosités cellulaires.

A. P..... pH 5,4 : 58 pH 7,4 : 143
A. Pyro.... pH 6,4 : 187 pH 7,4 : 172

Obs. CVIII. — 28-9-1943. — Rouffio 5 (Conception). — Le N... Marie, 67 ans.

Néoplasme du vagin avec métastases lombaires, subictère léger.

A. P..... pH 5,4 : 88 pH 7,4 : 194

Obs. CXV. — 10-10-1943. — B..., 73 ans (Pr Monges).

Traité au C. A. C. pour « affection du corps thyroïde » (dixit). Présence d'une tumeur rétro-sternale avec métastases.

A. P..... pH 5,4 : 112 pH 7,4 : 200

Obs. CXVI. — 15-10-1943. — C. A. C. — K...

Métastases lombaires.

A. P..... pH 5,4 : 130 pH 7,4 : 172

Obs. CXVII. — 15-10-1943. — C. A. C. — M... Marie.

Néoplasme du corps thyroïde traité par sels de radium.

A. P..... pH 7,4 : 240

Obs. CXXX et CXXX bis. — 18-10-1943. — Mallen 6 (Conception). — R... Henri, 53 ans.

Néoplasme ulcéré du scrotum, présence de ganglions inguinaux, prostate dure, un peu grosse. Examen d'une biopsie : épithélioma malpighien spinocellulaire.

A. P..... pH 5,4 : 94 pH 7,4 : 154
A. Pyro.... pH 6,4 : 142 pH 7,4 : 176

10-11-1943 :

A. P..... pH 5,4 : 138 pH 7,4 : 128

Obs. CXXXI. — Officiers 5 (Conception). — B... Gabriel (Dr de Vernejoul).

Néoplasme de l'estomac dans la région antrale.

Tubage gastrique	Acide libre	Acide organ.	Acide total
Avant histamine.....	0	0	1,15 p. 1000
10 min. après histamine.	0	0	0,90 p. 1000
20 min. après histamine.	0	0,50 p. 1000	1,45 p. 1000

A. P..... pH 5,4 : 94 pH 7,4 : 188
A. Pyro.... pH 6,4 : 108 pH 7,4 : 190

Obs. CXXIX. — 29-10-1943. — Fourtou 8 (Conception). — A... Eugène, 65 ans.

Tumeur épigastrique.

A. P..... pH 5,4 : 146 pH 7,4 : 154

Obs. CXLI. — 4-5-1944. — Hôpital d'Allauch. — X...

Néoplasme de l'estomac opéré depuis 1 mois.

A. P..... pH 3,8 : 49 pH 5,4 : 45 pH 7,4 : 52
A. Pyro.... pH 3,6 : 145 pH 6,4 : 112 pH 7,4 : 141

Obs. CXLII. — 4-5-1944. — Hôpital d'Allauch. — B., Fernand.

Néoplasme de l'estomac.

A. P.....	pH 3,8 : 142	pH 5,4 : 127	pH 7,4 : 158
A. Pyro....	pH 3,6 : 147	pH 6,4 : 137	pH 7,4 : 160

Obs. CXIII. — 10-10-1943. — X..., 58 ans (Pr Monges).

Néoplasme de l'estomac.

A. P.....	pH 5,4 : 86	pH 7,4 : 198
A. Pyro....	pH 6,4 : 208	pH 7,4 : 138

Obs. CXXII et CXXIII. — 13-10-1943. — Marie Gras (Conception). — S... Félix, 58 ans.

Gastralgies, vomissements, pas d'hématémèse, ni de méloena. A la radio : rétrécissement duodénal, présence d'une tumeur.

A. P.....	pH 5,4 : 72	pH 7,4 : 154

20-10-1943 :

A. P.....	pH 5,4 : 58	pH 7,4 : 196

Obs. CXXXIII. — 29-4-1944. — Cauvin 25 (Conception). — X...

Néoplasme du cardia.

A. P.....	pH 3,8 : 216	pH 5,4 : 127	pH 7,4 : 215
A. Pyro....	pH 3,6 : 198	pH 6,4 : 194	pH 7,4 : 232

Obs. CXL. — 4-5-1944. — Hôpital d'Allauch. — X...

Masse en chou-fleur, dans le rectum, visible par rectoscopie, au toucher, rétrécissement, image radiographique lacunaire.

A. P.....	pH 3,8 : 136	pH 5,4 : 126	pH 7,4 : 143
A. Pyro....	pH 3,6 : 132	pH 6,4 : 115	pH 7,4 : 109

Obs. CXI. — 8-10-1943. — Dussaud 8 (Conception). — K... Albert, 70 ans.

Néo du maxillaire inférieur.

A. P.....	pH 5,4 : 130	pH 7,4 : 195

Obs. CXXVIII. — 27-10-1943. — Torrents 15 (Conception). — G... Baptiste, 50 ans.

Néoplasme du maxillaire supérieur ayant nécessité l'énucléation.

A. P.....	pH 5,4 : 72	pH 7,4 : 188

Obs. CXXVI. — 25-10-1943. — C. A. C. — V... Jean, 71 ans.

Néoplasme de la langue.

A. P.....	pH 5,4 : 128	pH 7,4 : 146

Obs. CXXVII. — 27-10-1943. — Torrents 16 (Conception). - B... Louis, 39 ans.

Adénopathie cervicale. Examen d'une biopsie : épithélioma malpighien spinocellulaire.

A. P..... pH 5,4 : 114 pH 7,4 : 188

Obs. CXXXI. — 22-12-1943. — G... (Pr Roger).

Troubles nerveux consécutifs à une tumeur probable du cerveau.

A. P..... pH 5,4 : 104 pH 7,4 : 200

Obs. CXXXII. — 19-4-1944. — Torrents 13 (Conception). C... Louis.

Néoplasme du larynx.

A. P..... pH 3,8 : 109 pH 5,4 : 143 pH 7,4 : 304
A. Pyro.... pH 3,6 : 279 pH 6,4 : 216 pH 7,4 : 242

Comme dans le paragraphe précédent, nous avons disposé nos résultats dans un tableau que l'on trouvera ci-après.

TABLEAU XVII.

Phosphatasémies.

pH	3.8			5.4			7.4			Localisation du cancer
	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	
Valeurs moyennes normales	23			12			51			
Obs. N°										
XLVI.....	81	73	— 9	60	60	0	330	295	—10	Foie
XLVIII.....	60	73	+22	119	104	—12	168	145	—13	»
XLIX.....	133	127	— 4	120	100	—16	148	127	—14	»
L	122	114	— 6	120	109	— 9	139	112	—19	»
LI.....				60	45	—25	199	186	— 6	»
LII.....	69	60	—13	60	58	— 3	205	178	—13	»
LV.....	53	35	—33	73	60	— 8	160	131	—18	»
CVII.....				88	50	—37	130	104	—20	»
CIX.....							188	172	— 8	»
CXII.....				53	49	— 7	112	94	—16	»
CXXXVI...	105			117			224	114	—17	»
LVIII.....	60	56	— 6	64	69	+ 8	127	115	— 9	Voies biliaires
LXIII.....	64	56	—12	60	60	0	93	73	—21	»
LXXIII.....	99	81	—18	60	52	—13	149	124	—16	»
LXXIV.....							287	232	—17	»
LXXV.....	99	86	—13	94	78	—17	196	164	—16	»
LXXVI.....				124	94	—24	142	112	—21	»
CXXV.....							184	140	—24	»
LX.....	103	103	0	73	70	— 4	130	104	—20	Pancréas
LXI.....							110	98	—10	»
CIV.....				55	55	0	193	156	—20	»
CV.....				60	41	—31	199	177	—11	»
XC.....				71	84	+18	204	194	— 5	Utérus
XCIII.....				81	64	—21	220	167	—24	»
CXIV.....				94	88	—17	156	148	— 5	»
CXIX.....				60	58	— 4	198	164	—17	»
CXXXVIII..	170			149			160	149	— 6	»
XCI.....				130	124	— 4	183	146	—20	Lèvre
XCII.....				60	52	—13	121	100	—17	Cavum
XCIV.....	78	72	— 7	75	73	— 1	184	154	—16	Poumon
CXXXVII..	75			59			149	126	—15	»
XCV.....							98	90	— 8	Rachis
XCVII.....	68	64	— 6	53	34	—35	141	112	—20	»
XCVII bis..				124	112	— 9	154	120	—22	»
CIII.....				73	53	—28	244	220	— 8	»

TABLEAU XVII (*suite*).

pH	3.8			5.5			7.4			Localisation du cancer
	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	
Valeurs moyennes normales	23			12			51			
Obs. N°										
CXXX.....				131	112	—14	230	180	—21	Rachis
XCVI.....							110	92	—16	Vagin
XCVIII....				186	166	—10	280	222	—20	Prostate
XCIX.....				168	150	—10	212	183	—13	»
CXXIV.....				172	146	—15	230	194	—15	»
CXXXIV...	105			122			266	211	—20	»
C.....				59	47	—20	130	112	—13	Sein
CII.....				60	52	—13	230	212	— 7	»
CXVIII.....				120	70	—41	180	164	— 8	»
CXXXIX...	146			126			193	171	—11	»
CI.....				82	65	—20	120	81	—32	Vessie
CVI.....				58	37	—36	143	125	—12	Œsophage
CVIII.....				88	70	—20	230	194	—14	Métast. Lomb.
CXV.....				112	102	—10	200	178	—11	»
CXVI.....				130	100	—20	172	146	—15	»
CXVII.....							240	188	—21	C. Thyroïde
CXX.....				94	70	—26	154	112	—28	Scrotum
CXX bis....				138	120	—12	128	120	— 5	»
CXXI.....				94	62	—35	188	146	—28	Estomac
CXXIX.....				146	120	—17	154	146	— 5	»
CXLI.....	49			45			52	52	0	» (opéré)
CXLII.....	142			129			158	142	—13	»
CXLIII.....	130			127			167	145	—16	»
CXLIV.....	125			122			247	122	—50	»
CXIII.....				86	52	—39	198	156	—13	»
CXXII.....				72	56	—22	154	96	—38	Duodénum
CXXIII.....				58	46	—20	496	164	—16	»
CXXXIII...	216			127			215	161	—25	Cardia
CXL.....	133			126			143	126	—19	Rectum
CXI.....				130	96	—26	198	154	—22	Maxillaire
CXXVIII...				72	56	—22	188	164	—12	»
CXXVI.....				128	120	— 6	146	128	—12	Langue
CXXVII....				114	98	—14	188	164	—12	Cerveau
CXXXI.....				104	91	—13	200	108	—46	»
CXXXII....	109			143			304	221	—27	Larynx

TABLEAU XVIII.

Pyrophosphatasémies.

pH	3,6			6.4			7.4			Localisation du cancer
	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	
Valeurs moyennes normales	87			63			68			
Obs. N°										
LXIII	86	97	+10	48	56	+16	135	147	+ 8	Voies biliaires
LXXIV.....	160			150			184	131	—29	»
LXXV... ..	148			167			206	166	—20	»
CXXXVI ...	145			190			180	160	—13	Foie
LX.....	103	121	+17	60	72	+20	124	135	+ 8	Pancréas
CIV.....				164	137	—16	182	165	— 9	»
CIII.....				176	144	—12	212	200	— 5	Rachis
CVI.....				187	165	—11	172	188	+ 9	Œsophage
CXIII				208	190	— 8	138	150	+ 8	Estomac
CXX				142	131	— 7	176	161	— 8	Scrotum
CXXI.....				108	96	—12	190	172	— 9	Estomac
CXLI.....	145			112			141	112	—21	»
CXLII.....	147			126			138	96	—16	»
CXLIII.....	143			137			180	158	—11	»
CXLIV.....	173			169			152	140	—10	»
CXXXII....	279			216			242	237	— 2	Larynx
CXXXIII ...	198			194			232	219	— 6	Cardia
CXXIV.....	269			138			207	223	+ 8	Prostate
CXXXVII ..	115			145			135	140	+ 3	Poumon
CXXXIX ...	156			101			129	96	—25	Sein
CXL	132			115			109	89	—18	Rectum

Maladies osseuses.

Obs. CCXXV. — 20-1-1942. — Lagouest 11 (Michel Lévy). — X...

Ostéite fibro-kystique des tibias (maladie de Recklinghausen).

A. P..... pH 5,4 : 54 pH 7,4 : 312

Obs. CCXXXIX. — 28-4-1944. — D... (Dr Recordier).

Examen radiologique de la colonne lombo-sacrée. Bassin et hanches. Altération très importante de la structure osseuse de l'os coxal gauche et du fémur. Les lésions du bassin respectent l'aile iliaque, épaississement osseux et remaniement

de la structure avec grosses travées opaques de condensation irrégulièrement disposées et zones de raréfaction. Pincement de l'interligne coxal fémoral. L'importance des lésions osseuses fait penser à une maladie de Paget.

Calcémie : 95 mg.

A. P.....	pH 3,8 : 60	pH 5,4 : 28	pH 7,4 : 355
A. Pyro....	pH 3 6 : 103	pH 6,4 : 85	pH 7,4 : 103

Obs. CXLI. — 29-10-1943. — Coulet 9 (Conception). — P... Joséphine, 73 ans.

Maladie de Paget.

A. P.....	pH 5,4 : 73	pH 7,4 : 503	

Obs. CXCII. — 29-4-1944. — Cauvin 22 (Conception). — X... Arthrite chronique.

A. P.....	pH 3,8 : 95	pH 5,4 : 92	pH 7,4 : 375
A. Pyro....	pH 3,6 : 151	pH 6,4 : 154	pH 7,4 : 214

Obs. CXCIII. — 1-5-1944. — Coulet 15 (Conception). — X... Coxalgie.

A. P.....	pH 3,8 : 92	pH 5,4 : 77	pH 7,4 : 92
A. Pyro....	pH 3,6 : 70	pH 6,4 : 189	pH 7,4 : 62

Obs. CXCIV, CXCV, CXCVI, CXCVII, CXCVIII, CXCIX, CCXXII.

Nous avons rassemblé en une seule observation ces malades du Dr Recordier, qui présentent tous les mêmes syndromes.

Malades âgés, sous-alimentés. Douleurs de la colonne vertébrale spontanées ou provoquées par pression ou par le mouvement. Limitation des mouvements au niveau des articulations coxo-fémorales. A la radio : décalcification de la colonne vertébrale, accentuation des contours osseux et déminéralisation du centre de l'os. Tassements vertébraux.

La phosphatasémie de ces malades, jointe aux résultats précédents, constituera le Tableau XIX et le Tableau XX.

TABLEAU XIX.

Phosphatasémie.

pH	3.8	5.4	7.4			Nature de l'affection
			Tém.	Zn	p. 100	
Valeurs moyennes normales	23	12	51			
Obs. N°						
CCXXV....		54	312	362	+ 15	Mal. de Recklinghausen
CLXXXIX..	60	28	355	415	+ 17	Maladie de Paget
CXCI.....		73	503			»
CXCII.....	95	92	375	395	+ 5	Arthrite chronique
CXCIII....	92	77	92	109	+ 17	Coxalgie
CXCIV.....	4	7	41	48	+ 14	Carence calcique
CXCV.....	6	9	104	134	+ 30	»
CXCVI.....	4	7	54	180	+233	»
CXCVII....	6	9	96	112	+ 16	»
CXCVIII...	6	4	96	107	+ 11	»
CXCIX.....	4	10	102	111	+ 9	»
CCXXII....	4	2	243	260	+ 8	»

TABLEAU XX.

Pyrophosphatasémies.

pH	3.6	5.4	7.4			Nature de l'affection
			Tém.	Zn	p. 100	
Valeurs moyennes normales	87	63	68			
Obs. N°						
CLXXXIX..	103	85	103	115	+ 12	Maladie de Paget
CXCII.....	151	154	214	221	+ 3	Arthrite chronique
CXCIII	70	189	62	80	+ 13	Coxalgie
CXCIV.....	195	91	188	205	+ 8	Carence calcique
CXCV.....	175	100	196	218	+ 11	»
CXCVI.....	209	108	167	218	+ 26	»
CXCVII....	200	104	210	226	+ 7	»
CXCVIII...	180	148	150	171	+ 14	»
CXCIX.....	176	144	138	157	+ 14	»
CCXXII....	184	120	167	200	+ 17	»

Etats pathologiques divers.

Nous avons rassemblé dans le Tableau XXI les résultats que nous avons obtenus dans diverses maladies.

TABLEAU XXI.

Phosphatasémie.

pH	5.4			7.4			Maladie
	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	
Valeurs moyennes normales	12			51			
Obs. N°							
CLX	33	38	+15	82	93	+ 13	Tuberculose pulmon.
CLXVII	76	94	+23	98	128	+ 29	»
CLXVIII ...	51	60	+17	128	138	+ 7	»
CLXXVI ...	35	44	+21	76	86	+ 12	»
CLXXVIII..	28	33	+17	102	114	+ 12	»
CLXXXI ...	22	34	+54	82	94	+ 15	»
CLXXXII...	66	60	+21	90	182	+100	»
CLXXXIII..	30	54	+80	166	200	+ 17	»
CLXXXIV..	25	36	+44	98	106	+ 8	»
CLXXXV...	28	36	+28	102	110	+ 8	»
CLXXXVI..	46	72	+56	102	136	+ 34	»
CLXXXVII.	22	32	+45	82	106	+ 22	»
CLXXXVIII	51	64	+25	94	102	+ 8	»
CCXXI.....	85			90	108	+ 18	»
CLXI	16	22	+37	60	77	+ 28	Syphilis
CLXIX.....				12	20	+ 66	»
CLXX.....				16	30	+ 87	»
CLXXI.....	20	31	+55	12	30	+150	»
CLXXII	12	22	+83	30	44	+ 46	»
CLXXIII ...	24	32	+33	66	78	+ 18	»
CLXXIV ...				74	90	+ 21	»
CLXXV				54	66	+ 22	»
CLXXVII...	12	18	+50	22	38	+ 72	»
CLXXIX ...	15	21	+20	18	25	+ 39	»
CLXXX	10	14	+40	46	58	+ 26	»
CCXXXIII..	8			22	37	+ 68	»
CLXIV.....	50	56	+12	106	115	+ 8	Typhoïde
CLXXXV...	32	40	+25	90	90	0	»
CLXVI.....	36	36	0	190	228	+ 20	Maladie de Hodgkin
CCXXIV ...	57			297	332	+ 11	»
CCXXVI ...	32	40	+25	130	142	+ 9	Leucémie myéloïde
CLXXX				22	35	+ 59	Prostatique
CLXII.....	61	85	+39	87	96	+ 10	Abcès du poumon
CLXIII.....	86	94	+10	66	78	+ 18	Pneumonie

TABLEAU XXII.

Pyrophosphatasémies.

pH	3.6			6.4			7.4			Maladie
	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p. 100	Tém.	Zn	p 100	
Valeurs moyennes normales	87			63			68			
Obs. N°										
CLXVII....				134	162	+ 21	110	132	+ 20	Tuberculose
CLXVIII...				134	139	+ 3	132	158	+ 19	»
CLXXVI ...	118	126	+ 6	130	142	+ 9	130	142	+ 9	»
CLXXXI ...	160	180	+ 12	94	128	+ 37	146	178	+ 21	»
CLXXXII ..	86	68	— 20	102	128	+ 26	134	170	+ 27	»
CLXXXIII..	94	194	+100	102	144	+ 42	102	178	+ 76	»
CLXXXIV..	112	100	— 12	86	60	— 32	102	120	— 15	»
CLXXXV...	154	212	+ 38	102	154	+ 50	270	322	+ 18	»
CCXXI.....	135			110			103	115	+ 9	»
CLXIX.....	74	132	+ 82	68	76	+ 11	60	66	+ 10	Syphilis
CLXX.....	72	156	+114	60	78	+ 30	45	54	+ 20	»
CLXXI.....	64	164	+166	52	68	+ 30	56	86	+ 34	»
CLXXII....	90	146	+ 62	62	102	+ 40	66	74	+ 12	»
CCXXIII ...	138						134	159	+ 18	»

Misères physiologiques.

Nous avons pu observer que dans certains cas de dénutrition, la valeur de la phosphomonoestérase alcaline était très légèrement supérieure aux valeurs normales, tandis qu'il y avait une hypophosphatasémie à pH 5,4.

TABLEAU XXIII.

	pH	3,8	5,4	7,4	
Obs. n°	XXXVII	19	6	88	Misère physiologique
	XXXVIII ...	29	9	138	»
	XL		5	80	»
	XLI	24	13	95	»

Nous avons essayé de reproduire ces résultats en soumettant une série de rats adultes à l'inanition protéique, pendant qu'un autre lot était alimenté normalement. Au bout de 17 jours, la perte de poids des premiers était d'environ 25 p. 100. Le sang de ces rats étant prélevé par ponction cardiaque, nous avons dosé dans le sérum l'activité enzymatique de la phosphomonoestérase alacline et nous avons obtenu les valeurs suivantes :

Rats ayant un régime complet (1).. A. P. pH 7,4 : 122
Rats ayant un régime sans azote.... A. P. pH 7,4 : 148
soit une augmentation de 21 %.

DISCUSSION GÉNÉRALE DES RÉSULTATS ET CONCLUSIONS DU CHAPITRE II.

A. — Dissociation des hyperphosphatasémies et des hyperpyrophosphatasémies. Indépendance des enzymes actifs à divers pH optima.

Il est absolument certain que les activités phosphatasiques aux trois pH optima relèvent d'enzymes différents dans le sérum comme dans de nombreux extraits d'organes. En effet, d'une part la sensibilité aux effecteurs est, comme on l'a vu, différente et, d'autre part, les modifications pathologiques ne portent pas simultanément sur le pouvoir phosphatasique aux trois pH optima que nous avons individualisés. Les résultats les plus significatifs à cet égard sont ceux obtenus au cours d'ostéopathies de carence où l'activité phosphomonoestérasique augmente spécifiquement pour l'enzyme « al-

---

(1) Régime sans azote :

		Régime complet
sciure lavée	25	
mélange salin d'Osborne	25	ajouter 25 p. 100 de caséine
graisse	100	
amidon	300	

calin » A I, alors que le taux des enzymes « acides » A II et A III demeurait très minime. Ces faits sont également très suggestifs en ce qui concerne la dissociation des phosphomonoestérases et des pyrophosphatases puisque toutes celles-ci sont fortement augmentées. De même chez les cirrhotiques l'activité phosphomonoestérasique A I est normale, A II et A III étant négligeables. Le comportement des enzymes du sérum à cet égard mérite d'être signalé, car, du point de vue pathologique, l'étude de la phosphatasémie apparaît à sa lumière, comme méritant d'être entreprise sur un plan tout différent de celui où on s'est tenu jusqu'ici : celui de la phosphomonoestérase alcaline. Il est certain qu'il y a intérêt à entreprendre l'étude des modifications de la phosphatasémie dans le domaine des trois phosphomonoestérases et des trois pyrophosphatases. L'expérience a montré le parti que l'on pouvait tirer des données acquises sur la phosphomonoestérase A I et à une moins large échelle sur A II ; mais notre travail est, à notre connaissance, le premier apportant des données relatives à l'étude clinique de la pyrophosphatasémie (I, II, III) et de la phosphatase à pH 3,8 (A III).

Au demeurant cet état de choses n'a rien de surprenant puisque, comme nous l'avons vu, la plupart des organes renferment trois enzymes de chaque type. Le sérum se comporte à cet égard comme le rein, l'intestin, l'os, le foie. Son système phosphatasique se rapproche de celui des deux premiers par une prédominance des enzymes alcalins, mais il est beaucoup moins actif, en sorte que l'on ne peut pas espérer purifier facilement ses constituants pour mieux les individualiser, tandis que cette opération est réalisable sur les extraits d'organes. Mais on doit considérer comme certain que les enzymes sériques, de pH optima différents sont bien des enzymes particuliers et non une seule phosphatase. Nous allons examiner successivement les résultats obtenus dans divers ordres de cas pathologiques.

B. — **La phosphatasémie à l'état pathologique.**

1° *La phosphatasémie chez les cancéreux.* — On peut dégager des travaux antérieurs aux nôtres deux notions principales : 1° La phosphomonoestérase alcaline A I augmente irrégulièrement chez les cancéreux, mais semble être toujours très active dans le sérum des porteurs de métastases. 2° La phosphomonoestérase acide A II augmente dans certains cancers, en particulier dans les cancers de la prostate, et, selon A. et E. GUTMAN une forte hyperphosphatasémie à pH 5,5 serait caractéristique des néoplasies de la prostate. Nos recherches (70 cas) ont porté principalement sur ces deux enzymes, accessoirement sur la phosphomonoestérase A III (pH 3,8) et les pyrophosphatases.

En ce qui concerne l'action phosphomonoestérasique alcaline A I il est manifeste qu'elle est très souvent augmentée, parfois de manière très élevée (comme tel est le cas dans la maladie de PAGET, par exemple). Cette hyperphosphatasémie, si elle dépasse rarement 200 gammas, a néanmoins une valeur qui correspond au triple environ de la valeur normale. Il en est de même à pH 5,4 et 3,8 où l'hyperphosphatasémie en milieu acide est souvent plus élevée. En définitive le sérum des cancéreux présente en général une hyperphosphatasémie élevée portant sur les trois enzymes actifs, sur les esters phosphoriques. Les conclusions de A. et E. GUTMAN, en ce qui concerne les cancers de la prostate, ne peuvent donc pas être adoptées sans réserves, presque tous les cancers allant de pair avec l'hyperphosphatasémie à pH 5,4 - 5,5.

L'étude de la pyrophosphatasémie n'a été faite que sur 17 cas, mais ces résultats sont déjà assez significatifs, en ce qu'ils traduisent une augmentation paraissant plus régulière de l'activité du sérum chez ces malades, particulièrement marquée en milieu acide. Il y a là un point sur lequel il y aura lieu d'étendre les recherches ultérieures.

2° *Maladies hépatiques.* — On admet en général que l'hyperphosphatasémie alcaline A I est relativement spécifique de l'ictère par rétention, les autres ictères (infectieux, toxiques) et les diverses autres maladies hépatiques ne la présentant pas régulièrement, pour certains, pas du tout pour d'autres.

Parmi les dix ictériques par rétention, non néoplasiques, étudiés, la plupart sont modérément hyperphosphatasémiques, tous les ictériques porteurs de néoplasmes (16 cas) l'étant à deux exceptions près. En revanche, ni les cirrhotiques (4 cas), ni les deux sujets porteurs d'un ictère toxique, ne présentent d'augmentation de l'activité phosphatasique A I du sérum. Si donc l'ictère par rétention est presque toujours générateur d'hyperphosphatasémie A I, tandis que ni les cirrhotiques, ni les sujets à ictères toxiques, ne le paraissent pas. Nous ne pouvons, faute de documents à ce sujet, donner une opinion personnelle en ce qui concerne la valeur de l'étude de l'hyperphosphatasémie dans le diagnostic différentiel de l'ictère par rétention. Toutefois, le fait que l'hyperphosphatasémie est de règle chez les néoplasiques du foie, apporte à cet égard un facteur de complication que l'on ne saurait sous-estimer, en sorte que la spécificité de ce moyen de diagnostic ne peut pas être absolu. Néanmoins, l'étude des phosphomonoestérases acides A II et A III laisse espérer la possibilité d'une différenciation lorsqu'on disposera d'un matériel expérimental plus large. En effet, alors que chez les cancéreux l'activité enzymatique à pH 3,8 et 5,4 est la plupart du temps nettement augmentée, tel n'est pas le cas chez les ictériques par rétention non néoplasique où l'hyperphosphatasémie A II et A III est très minime ou nulle ; que l'on note souvent une hypophosphatasémie à pH 3,8 chez les cirrhotiques alors que la valeur est sensiblement normale à pH 5,4.

L'étude des pyrophosphatases sériques est aussi d'un certain intérêt chez les quatre cancéreux examinés, les trois pyrophosphatases voient leur taux fortement aug-

menté, tandis que chez les ictériques par rétention non cancéreux, on ne note qu'une hyperphosphatasémie moindre à laquelle semble échapper l'enzyme de pH optimum 6,4. Là encore une possibilité de diagnostic différentiel entre les ictères par rétention néoplasiques et non cancéreux se manifeste.

3° *Maladies osseuses.* — Une abondante littérature a montré que dans la maladie de Paget une forte hyperphosphomonoesérasémie A I se manifeste ; nous l'avons retrouvée dans les deux cas étudiés, toutefois elle paraît localisée sur cette phosphomonoestérase, car on ne la retrouve qu'à un taux moindre à pH 5,4 et 3,8. Il en est de même dans une maladie de Recklinghausen où les chiffres confirment ceux signalés dans les travaux antérieurs. Une hypophosphatasémie remarquable existe chez les sujets porteurs d'ostéopathies de carence dont le sérum ne renferme pratiquement pas de phosphatase active à pH 3,8 et 5,4. On saisit par là tout l'intérêt que présentera l'étude systématique des maladies osseuses sur le plan où nous nous sommes placé pour l'amorcer.

4° *Etats pathologiques divers.* — Un certain nombre de sérums de tuberculeux et de syphilitiques a été examiné. Ceux provenant de douze syphilitiques se sont montrés normaux, tant en ce qui concerne la phosphatasémie que la pyrophosphatasémie aux divers pH optima. Chez les tuberculeux la tendance à l'hyperphosphatasémie alcaline A I est très minime ou nulle, de même pour A II. En revanche ces sujets semblent être la plupart faiblement hyperpyrophosphatasémiques à pH 7,4, 6,4, 3,6.

Dans deux cas de maladie de Hodgkin nous avons noté une hyperphosphatasémie marquée pour les phosphomonoestérases A I et A II, l'augmentation du taux de l'enzyme chez cette dernière étant néanmoins plus faible.

Enfin, dans quatre cas de misère physiologique l'hyperphosphatasémie de A I s'est montrée très minime alors qu'il y avait une légère diminution pour A II.

Un résumé de nos observations peut être proposé sous la forme suivante :

Phosphomonoestérases.

Maladies	A I (pH 7.4)	A II (pH 5.4)	A III (pH 8.8)
Cancers divers	+++	+	+
Cancers du foie	++	++	++
Ictères par rétention	++	++	++
Ictères toxiques	normale	normale	normale
Cirrhoses	normale	normale	—
Maladie de Paget	++++	++	++
Maladie de Recklinghausen.	++++	++	
Ostéopathies de carence	++	—	—
Tuberculose	+	normale	normale
Syphilis	normale	normale	normale
Maladie de Hodgkin	+++	++	
Misères physiologiques	+	—	normale

Pyrophosphatases.

Maladies	I (pH 7.4)	II (pH 6.4)	III (pH 8.6)
Cancers divers	+++	++++	++++
Cancers du foie	++++	++++	++++
Ictères par rétention	++	+	++
Maladie de Paget	+	+	+
Ostéopathies de carence	++	+	++
Tuberculose pulmonaire	+	+	+
Syphilis	normale	normale	normale

Il est certain qu'une étude plus étendue est nécessaire pour préciser la valeur de la pyrophosphatasémie et de la phosphatasémie (estérase) acide comme élément de diagnostic, mais l'examen de ce tableau montre tout le parti que l'on peut envisager de tirer de cette étude.

C. - Action de l'ion Zinc sur les phosphatases sériques.

En raison de la possibilité de la participation du zinc à la constitution de la phosphatase sérique admise par certains auteurs, il nous a paru particulièrement intéressant d'étudier l'action de ce métal à l'état d'ion Zn^{++}. En effet, l'inactivation des phosphatases par dialyse a

permis de penser que, comme tel est le cas pour divers autres enzymes (carboxylase, énolase, zymohexase) le (ou les) constituant métallique des phosphatases est dissociable et que sa fixation est régie par une réaction d'équilibre (Warburg et Sakuma). Ceci étant, on peut prévoir qu'un métal jouant le rôle que lui prêtent ces auteurs dans la constitution d'un enzyme, sera activateur de celui-ci si l'enzyme n'en est pas saturé tandis que tel ne sera pas le cas si l'enzyme présente sa teneur maximum de ce même métal ; on pourra alors au contraire observer une inhibition par celui-ci, lequel se fixera d'une manière non spécifique sur certains groupements actifs, comme le font divers métaux étrangers à un enzyme. En fait, ce n'est pas là ce que l'on observe. Par exemple, lorsque la carboxylase a été appauvrie en métaux et placée en présence de divers ions (Mg, Zn, Co, Ni, etc.) à concentration croissante, il y a d'abord activation jusqu'à une concentration optima, puis inhibition lorsque le taux du métal dans le milieu augmente. Il était nécessaire de rappeler ces quelques données avant d'examiner nos observations.

Celles-ci sont assez caractéristiques en ce que le sérum des cancéreux paraît ne pas se comporter en présence de zinc comme celui de sujets normaux ou de malades non porteurs de néoplasmes. La phosphomonoestérase alcaline A I des sujets normaux, des malades osseux, des hépatiques, des tuberculeux et des syphilitiques est toujours activable par l'ion Zn^{++} ; on note quelques exceptions pour les types A II, A III et pour les pyrophosphatases. Cette activation est rarement importante, mais elle est très régulière et paraît porter sur tous les enzymes étudiés, mais surtout sur la phosphomonoestérase A I. C'est là un fait assez curieux car en général, dans les organes animaux, seuls les enzymes alcalins sont activés par le zinc. C'est d'ailleurs sur ceux-ci que nous avons porté surtout notre attention.

Chez les cancéreux, le comportement des phosphatases en présence de zinc est inverse ; on note en effet une

inhibition des enzymes par cet ion (70 cas). La comparaison des résultats obtenus chez les ictériques par rétention, non néoplasiques, et chez les sujets porteurs d'un cancer du foie, sont à cet égard particulièrement démonstratifs en ce qu'ils montrent que l'on peut espérer baser sur les faits que nous signalons un élément de diagnostic différentiel du cancer. Il conviendrait, certes, d'augmenter notre statistique sur ce point avant d'apporter une conclusion formelle, mais celle-ci est dès maintenant orientée.

Au cours de nos recherches sur les malades du Centre Anti-Cancéreux de Marseille, nous avons pu constater que cette action inhibitrice de l'ion Zn^{++} persistait, à un taux moindre d'ailleurs, chez les sujets traités par les rayons X (Obs. XCII, C, CXVI, CXVIII, CIX) ou par les sels de radium (Obs. XC, CI, CXVII) ou par la combinaison des rayons X et des sels de radium (Obs. CXIV).

Diverses méthodes ont été proposées pour établir un diagnostic biologique des états cancéreux. Parmi les plus importants, nous rappellerons pour mémoire celle de Waldschmidt-Leitz [170] dérivant de la théorie des « ferments de défense » d'Abderhalden, basée sur l'action inhibitrice des thiols dans les sérums cancéreux et la détermination de leur activité par la méthode polarographique. Albers [1] de son côté pense que l'activation de la phosphatase des sérums cancéreux par le chlorure de magnésium et le chlorure de calcium doit permettre de distinguer les états cancéreux. Enfin Mendéleeff [111] a pensé qu'un diagnostic était possible par l'aptitude qu'ont les tissus néoplasiques de coaguler le sérum hépariné. Ces méthodes n'ont pas semblé, à l'usage, donner des résultats d'une valeur certaine. Si à notre tour nous proposons un semblalbe test, c'est parce que chez les 70 cancéreux sur lesquels nous avons travaillé, nous avons obtenu un résultat en accord avec le diagnostic clinique et que nous avons pu vérifier soit radiologiquement, soit au cours d'opérations, soit à l'autopsie. Il reste bien entendu que le zinc sera

employé sous forme de 0,1 cm^3 d'une solution M/1000 de sulfate de zinc. A cette concentration, il inhibe la phosphomonoestérase alcaline A I des cancéreux alors qu'il active ce même enzyme dans tous les autres cas pathologiques que nous avons observés. Nous pensons que ce fait méritait d'être signalé.

Il n'est pas possible d'apporter une explication certaine de ce phénomène, mais, on peut faire à son sujet l'hypothèse suivante : divers travaux entre autres en France, ceux de Cristol, ont établi que les tissus cancéreux sont particulièrement riches en zinc, de même que les organes où se manifeste une intense prolifération cellulaire (thymus). Or, cette teneur élevée en zinc peut aller de pair avec une « saturation » des phosphatases en cet élément et de ce fait son introduction dans le milieu d'action de celles-ci dépasserait l'optimum de concentration du zinc. Or, chez les sujets normaux, au contraire, comme nous l'avons constaté, l'ion Zn^{++} est activateur proportionnellement à sa concentration jusqu'à un seuil au-delà duquel, à concentration beaucoup plus élevée, il devient inhibiteur, et cela sans doute parce que l'enzyme n'est pas saturé en métal.

Il convient toutefois d'ajouter que les résultats, particulièrement ceux concernant l'activation par le zinc ne sauraient être obtenus avec certitude que dans les conditions où nous sommes placés. En effet, Hove, Elvehjem et Hart [82] ont montré que pour la phosphomonoestérase alcaline de l'intestin tout au moins, le zinc inhibiteur en l'absence d'acides aminés serait activateur en l'absence de ces corps. Or, sur le sérum frais et pauvre en acides aminés, il s'enrichit en ceux-ci *in vitro* par l'action des peptidases qu'il renferme (Maschmann, Bamann) et cela progressivement en fonction du temps. Il est probable que cette protéolyse joue un rôle important dans les modalités de l'action du zinc que nous avons observée, et l'on ne peut *a priori* retrouver les faits que nous signalons en changeant les conditions d'expérience.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

I. — Le sérum sanguin de l'Homme renferme un système phosphatasique complexe constitué par des phosphomonoestérases et des pyrophosphatases. On y rencontre une phosphomonoestérase (A I) et une pyrophosphatase (I) actives en milieu faiblement alcalin (pH optimum 7,4), et des enzymes de même spécificité actifs en milieu acide, soit deux phosphomonoestérases (A II et A III de pH optimum respectifs 5,4 et 3,8) et deux pyrophosphatases (II et III de pH optimum respectifs 6,4 et 3,6). Les phosphomonoestérases actives en milieu acide sont normalement présentes en petites quantités et font parfois défaut, tandis que celles actives en milieu faiblement alcalin sont toujours présentes, à un taux appréciable. Le sérum renferme presque toujours trois pyrophosphatases assez actives.

II. — Les « hyperphosphatasémies » pathologiques ne relèvent pas, partiellement tout au moins, d'une augmentation de la teneur du sérum en enzyme, mais d'une augmentation dans le degré d'activité de ceux-ci. Dans le cas particulier de la phosphomonoestérase alcaline, il nous a été possible de montrer que les hyperphosphatasémies (maladie de Paget, cancéreux) sont dues à la présence d'un activateur dialysable. Celui-ci, séparé du sérum, active aussi bien l'enzyme A I dans le sérum que dans les préparations de phosphatase rénale purifiée.

III. — Au cours de divers états pathologiques les modifications de l'activité phosphatasique sur le β-glycérophosphate et sur le pyrophosphate de sodium ne sont pas parallèles. De même l'hyperphosphatasémie peut

porter spécifiquement sur l'un des trois enzymes de même spécificité et non pas sur les trois (A I, A II, A III ou I, II et III). Aussi peut-on espérer que l'étude des hyperphosphatasémies pathologiques localisées sur l'une ou l'autre des six phosphatases isodynames, pourra être utile à la chimie médicale, laquelle ne s'est intéressée, jusqu'ici, qu'à deux d'entre elles (A I et A II).

IV. — L'hyperphosphatasémie est de règle dans les ictères par rétention, les cancers, la maladie de Paget, les ostéopathies de carence (A I) et la maladie de Hodgkin. La phosphatasémie est normale dans les ictères toxiques, la tuberculose, la syphilis et les cirrhoses sauf au pH très acide (3,8). Enfin nous avons noté une hypophosphatasémie marquée des enzymes A II et A III dans les ostéopathies de carence et les cirrhoses (A III). L'hyperpyrophosphatasémie se manifeste dans tous les cancers, elle est plus faible dans les ictères par rétention, la maladie de Paget et les ostéopathies de carence. Enfin, la pyrophosphatasémie est normale chez les syphilitiques.

V. — Alors que l'ion Zn^{++} est en général activateur de la phosphomonoestérase dans les sérums des sujets normaux, et dans des cas pathologiques divers en dehors des néoplasies (ictères, cirrhoses, maladies osseuses, tuberculose, syphilis, etc...), le même ion inhibe cet enzyme chez les cancéreux. Cette différence de comportement enregistrée assez régulièrement dans plus de deux cents cas permet d'espérer qu'il sera possible de tirer de sa mise en évidence un élément de diagnostic biochimique du cancer lorsqu'une statistique assez étendue aura permis de préciser son degré de régularité.

VI. — Les résultats obtenus sur l'activation ou l'inhibition des phosphatases sériques ne sont valables que dans les conditions où nous sommes placés et l'on ne saurait, avant contrôle, les comparer à ceux obtenus par d'autres méthodes étant donné, d'une part la destruc-

tion spontanée de l'enzyme dans d'autres conditions, et d'autre part l'action activatrice que sont susceptibles d'avoir exercé les acides aminés libérés par la protéolyse ou la peptidolyse dans le sérum, au cours de nos expériences.

Vu :
Le Président,
Jean ROCHE.

Vu et approuvé :
Le Doyen,
L. CORNIL.

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 20 Mai 1944.
pour le Recteur,
Lucien CORNIL.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Albers (D.). — *Ztschr. ges. exp. Med.*, 1938, **104**, 146.
2. Albers (D.). — *Handbuch der Enzymologie*, 1940.
3. Albers (D.). — *Ztschr. für physiol. chem.*, 1940, **266**, 1.
4. Aimes (A.) et Cayla (J.). — *Bull. Acad. Med.*, 1935, **114**, 34.
5. Albright (F.), Aub (J. C.) et Bauer (W.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 1934, **103**, 87.
6. Andersen (O.). — *Jhrab kinderheilk*, 1935, **144**, 94.
7. Andersen (L.) et Thus (R.). — *Med. Woman's J.*, 1939, **46**, 72.
8. Anderson et Squires. — *J. Biol. chem.*, 1938, **124**.
9. Angeleri et Pescarmona. — *Minerva Med.*, 1939, **1**, 425.
10. Armstrong (A. R.), King (E. J.) et Harris (R. I.). — *Canad. med. ass.*, 1934, **31**, 14.
11. Auchinachie (D. N.) et Emslie (A. R. G.). — *Biochem. J.*, 1933, **27**, 199.
12. Auchinachie (D. N.) et Emslie (A. R. G.). — *Biochem. J.*, 1934, **28**, 1933.
13. Austoni (B.) et Coggi (G.). — *Presse med.*, 1934, **42**, 709.
14. Austoni (B.) et Coggi (G.). — *Presse med.*, 1934, **82**, 1594.
15. Bamann (E.) et Mesenheimer (M.). — Die meth. der Enzymforschung, p. 1621.
16. Bamann (E.) et Riedel (R.). — *Ztschr. physiol. chem.*, 1934, **229**, 125.
17. Bamann (E.) et Diederichs (K.). — *Ber. dent. chem. ges.*, 1935, **67**, 2019.
18. Bamann (E.) et Diederichs (K.). — *Ber. dent. chem. ges.*, 1935, **68**, 6.
19. Bamann (E.) et Saltzer (W.). — *Biochem. Ztschr.*, 1936, **263**, 147.
20. Bamann (E.). — *Naturw.*, 1940, **28**, 142.
21. Barnes (D. J.) et Munks (B.). — *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1940, **44**, 327.
22. Baudoin (J.). — Thèse Doct. Pharm., Marseille, 1943. Declume, éd., Lons-le-Saunier.
23. Barrenschen (H. K.) et Lang (S.). — *Biochem. Ztschr.*, 1932, **252**, 395.
24. Barringer et Woodard. — *Tr. Am. ass. genito-urin. surg.*, 1938, **31**, 363.
25. Belfanti (S.), Contardi (A.) et Ercoli (A.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 517.
26. Biget (P.). — Thèse Doct. Pharm., Paris, 1943.

27. Binet (L.). et Pautrat (I.). *C. R. Acad. Sc.*, 1933, **197**, 945.
28. Binet (L.) et Pautrat (I.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 709.
29. Bodansky (A.). — *J. Biol. chem.*, 1933, **101**, 93.
30. Bodansky (A.) et Jaffe (H. L.). — *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1931, **29**, 199.
31. Bodansky (A.). — *J. Biol. chem.*, 1934, **104**, 473.
32. Bodansky (A.). — *J. Biol. chem.*, 1934, **104**, 717.
33. Bodansky (M.), Campbell (K.) et Ball (E.). — *Am. J. clin. pathol.*, 1939, **9**, 36.
34. Bodansky (O.). — *J. Biol. chem.*, 1936, **114**, 276.
35. Bodansky (O.). — *Proc. soc. exp. biol. med.* 1939, **42**.
36. Bodansky (O.). — *Amer. J. clin. path.*, 1939, **9**, 36.
37. Botterel (E. H.) et King (E. J.). — *Lancet*, 1935, **228**, 1267.
38. Cantarow (A.) et Nelson. — *Arch. int. med.*, 1937, **59**, 1045.
39. Cantarow (A.). — *Amer. J. clin. path.*, 1940, **10**, 858.
40. Cayla (J.) et Fabre (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 748.
41. Cayla (J.). - *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 1707.
42. Cloetens (R.). — *Naturw.*, 1939, **27**, 806.
43. Cloetens (R.). — *Naturw.*, 1940, **1**, 392.
44. Cloetens (R.). — *Biochem. Ztschr.*, 1940, **310**, 42.
45. Common (R. H.). — *Nature*, 1934, **133**, 372.
46. Correl (J. T.) et Wise (E. C.). *J. biol. chem.*, 1938, **126**, 581.
47. Coryn (G.). — *Le Scalpel*, 1934, **87**, 38.
48. Coryn (G.). — Rapport XXVI[e] Congr. Fr. Méd., Paris, 1936.
49. Crimm et Stayer. — *J. biol. chem.*, 1936, **112**.
50. Cristol (P.) et Cayla (J.). — *Bull. biol. Pharm.*, 1936, **168**.
51. Demuth (F.). — *Biochem. Ztschr.*, 1925, **159**, 415.
52. Demuth (F.). — *Biochem. Ztschr.*, 1925, **166**, 462.
53. Durand (J.). — Thèse Doct. Pharm., Marseille, 1943. Declume, éd., Lons-le-Saunier.
54. Duvoir (M.), Lagani (M. F.) et Pautrat (J.). — *Rev. Belg. ratiol.*, 1936, **25**, 240.
55. Edlbacher et Kutscher. — *Hoppe zeylers physiol. chem.*, 1931, **199**.
56. Fiessinger (N.) et Boyer (F.). — *Bull. soc. Fr. hématologie*, Février 1935.
57. Fiessinger (N.) et Boyer (F.). — *Rev. méd. chir. mal. foie*. Mars 1935.
58. Fleury (P.) et Courtois (J.). — *Enzymologia*, 1937, **1**, 377.
59. Flood et Gutmann (A. et E.). — *Amer. J. physiol.*, 1937, **120**.
60. Folley (S. J.). *Biochem. J.*, 1936, **30**, 2262.

61. Folley (S. J.) et Kay (H. D.). — *Ergb. der enzym. forsch.*, 1936, **5**, 159.
62. Franseen (C. C.) et Mac Laglan (K.). — *Amer. J. cancer*, 1935, **24**, 299.
63. Freeman (S.) et Yen Ping Chen. — *J. biol. chem.*, 1938, **123**.
64. Freeman (S.), Yen Ping Chen et Ivy. — *J. biol. chem.*, 1938, **124**.
65. Fujita. — *J. biochem. Japan*, 1939, **30**, 69.
66. Giri (K. V.). — *Ztschr. phys. chem.*, 1937, **245**, 185.
67. Giri (K. V.). — *Nature*, 1938, **141**.
68. Giri (K. V.). — *Ztschr. phys. chem.*, 1938, **254**, 126.
69. Giri (K. V.) et Schourie. — *Ind. J. med. research.*, 1939, **27**, 153.
70. Greenberg, Lucia et Weitzman. — *J. lab. clin. med.*, 1940, **25**, 634.
71. Greene (C. H.), Shattuck (H. F.) et Kaplowitz. — *J. clin. invest.*, 1934, **13**, 1079.
72. Guillaumin (C. O.). — *Am. rev. biol.*, 1935, **639**.
73. Guimaraes Vilela et Heargreaves. — *O Hospital*, 1939, **15**, 297.
74. Gutman (A. B.)., Swenson et Barclay-Parsons. — *J. Amer. med. ass.*, 1934, **103**, 87.
75. Gutman (A. B. et E. B.). — *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1938, **38**.
76. Gutman (A. B. et E. B.). — *J. clin. invest.*, 1938, **17**, 473.
77. Gutman (A. B. et E. B.), Olson et Flood. — *J. clin. invest.*, 1940, **19**, 129.
78. Gutman (A. B. et E. B.). — *J. biol. chem.*, 1940, **136**, 201.
79. Gutman, Bruce, Hogg, Kenneth, Olson. — *Proc, soc. exp. biol. med.*, 1940, **44**, 61.
80. Gutman (A. E.) et Robinson. — *Am. J. Cancer*, 1940, **38**, 103.
81. Horri (W.). — *J. Biol. Chem.*, 1932, **16**, 433.
82. Hove (E.), Elvehjem (C. A.) et Hart (E. B.). — *J. biol.* chem., 1940, **134**, 425.
83. Hudggins (C. B.) et Hodges. — *Cancer research.*, 1941, **1**, 293.
84. Hunter. — *Proc. Roy. soc. med.*, 1929, **23**, 27.
85. Imagawa. — *Arb. abt. anat. inst.* Kyoto. C. N° 3, 1932
86. Iwatsura (R.) et Minami. — *Biochem. Ztschr.*, 1934, **268**.
87. Iwatsura (R.) et Nango. — *Biochem. Ztschr.*, 1939, **300**, 422.
88. Kay (H. D.). — *Br. J. exp. pathol.*, 1929, **10**, 253.
89. Kay (H. D.). — *J. biol.*, 1930, **89**, 249.
90. Kay (H. D.). — *Phys. rewiews.*, 1932, **12**, 384.
91. De Kerleau et Cayla (J.). — *Gynec. obst.*, 1939, **39**, 112.
92. King (E. J.) et Harris (R. I.). — *Canad. med. ass.*, 1931, **31**, 14.
93. King (E. J.) et Armstrong (A. R.). — *Canad. med. ass.*, 1934, **31**, 376.

94. King (E. J.) et Delory (G. E.). — *Biochem J.*, 1938, **32**, 1157.
95. Köhler. — *Hoppe zeylers Z. physiol. chem.*, 1934, **223**, 98.
96. Koldajew (B.) et Altschuler (M.). — *Beitr. klin. tuberk.*, 1933, **83**, 433.
97. Kurzo Ono. — *J. biochem. Japan*, 1941, **33**, 35.
98. Kutscher (W.) et Wolbergs (H.). — *Ztschr. physiol. chem.*, 1935, **236**, 237.
99. Kutscher (W.). — *Ztschr. Angew. chem.*, 1939, **52**, 46.
100. Laurens (A.). — Thèse Doct. Pharm., Marseille, 1942. Declume, éd., Lons-le-Saunier.
101. Letulle et Higonnet. — *Presse med.*, 1938, **46**, 1055.
102. Lubenstein (H.). — *Ztschr. exp. med.*, 1937, **160**, 456.
103. Lundsgaard (E.). — *Biochem. Ztschr.*, 1933, **264**, 209.
104. Lundsteen (E.) et Vermehren (M.). — *Enzymologia*, 1936, **1**, 273.
105. Lundsteen (E.) et Vermehren (M.). — *Enzymologia*, 1939, **6**, 27.
106. Macfayden. — *J. exp. med.*, 1934, **60**.
107. Mallet-Guy et Excoffier (S.). — *Lyon med.*, 1942, **167**, 81.
108. Massart (L.) et Duffait (R.). — *Naturw.*, 1939, **27**, 806.
109. Massart (L.) et Vandendriessche (L.). — *Naturw.*, 1940, **1**, 3405.
110. Massart (L.) et Vandendriessche (L.). — *Naturw.*, 1940, **38**, 143.
111. Mendeleeff. — *Acta unio int. contra cancrum*, 1939, **4**.
112. Meranze (D. et T.), Rothman et Penna. — *Med. J.*, 1938, **41**, 1160.
113. Metzger (H.), Bartholome (P.) et Urban (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 896.
114. Morii (M.). — *Arb. III Abt. inst. Kyoto.* C. 1933, n° 4, 16.
115. Mulay et Hurwitz. — *J. lab. clin. med.*, 1938, **23**.
116. Munemura (S.). — *J. biochem.*, 1927, **8**, 205.
117. Page et Reside. — *Biochem. Ztschr.*, 1930, **223**.
118. Pautrat (L.). — Thèse Doct. Méd., Paris, 1933. Arnette, éd., Paris.
119. Payne. — *Proc. Roy. soc. med.*, 1939, **32**.
120. Pelczar (K.) et Murza-Mujicz (M.). — *Biochem. Ztschr.*, 1937, **292**, 212.
121. Petterson et Parrish. — *Poultry sci.*, 1939, **18**, 54.
122. Raoul (Y.) et Vinet (A.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1941, **23**, 205.
123. Reid (E.), Quigley (J. P.) et Myers (V. C.). — *J. biol. chem.*, 1933 **99**, 615.
124. Roberts (W. M.). — *Brit. J. exp. pathol.*, 1930, **11**, 90.
125. Roberts (W. M.). — *Brit. med. J.*, 1933, **1**, 734.
126. Robison (R.) et Soames (K. M.). — *J. biol.*, 1924, **18**, 741.
127. Robison (R.) et Martland (M.). — *Biochem J.*, 1927, **21**, 665.

128. Roche (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 636.
129. Roche (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1931, **13**, 841.
130. Roche (J.). — *Biochem. J.*, 1931, **25**, 1724.
131. Roche (A. et J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**.
132. Roche (J.) et Filippi (A.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1938, **129**, 1326.
133. Roche (J.) et Bullinger (E.). — *Enzymologia*, 1939, **7**, 278.
134. Roche (J.), Nguyen van Thoai et Baudoin (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1942, **24**, 1247.
135. Roche (J.) et Baudoin (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1943.
136. Roche (J.), Nguyen van Thoai et Durand (J.). — *Bull. Soc. Chim biol.*, 1943, **25**, 1166.
137. Roche (J.), de Laromiguière (S.) et Laurens (A.). — *Bull. Soc. Chim biol.*, 1943, **25**, 1019.
138. Roche (J.) et Courtois (J.). — *Exp. an. bioch. med.*, 1944, **4**.
139. Roe et Whitmore. — *Amer. J. clin. path.*, 1938, **8**.
140. Rudra (M. N.) et Roy (S. K.). — *Current sci.*, 1940, **9**, 25.
141. Rutishauer (E.) et Bianchi (M.). — *Arch. int. pharm.*, 1938, **58**, 241.
142. Schaffner (A.) et Krumey (F.). — *Ztschr. phys. chem.*, 1935, **232**, 66.
143. Schaffner (A.) et Bauer (E.). — *Ztschr. phys. chem.*, 1938, **225**, 245.
144. Schiffman et Winkelman. — *Arch. int. med.*, 1939, **63**, 619.
145. Schoonover (J. W.) et Ely (J. O.) — *Biochem J.*, 1935, **29**, 1809.
146. Scimone (I.). — *Pathologica*, 1939, **31**, 520.
147. Scoz (G.) et Marangoni (C.). — *Boll. soc. biol. sper.*, 1934, **9**, 969.
148. Simmons (C. C.) et Franzeen (C. C.). — *Surg. gyn. and obst.*, 1939, **68**, 1038.
149. Sjöberg. — *Skand. arch. physiol.*, 1939, **81**, 51.
150. Smith (J.) et Maizels (M.). — *Arch. dis. child.*, 1932, **7**, 149.
151. Smith (J.). — *Arch. dis. child.*, 1933, **8**, 215.
152. Smith, Desklein et Steck. — *J. lab. clin. med.*, 1939, **24**, 1227.
153. Stearns (G.) et Warweg (E.). — *J. biol. chem.*, 1937, **102**, 749.
154. Stanford, Cade, Mac Laglan et Townsend. — *Lancet*, 1940, **1**, 1074.
155. Steinberg (C. S.) et Suter (L. C.). — *Arch. int. med.*, 1939, **64**, 483.
156. Sure (B.), Kik (M. C.), Buchanan (K. S.), Thancher (H. S.) et de Groat (A.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1508.
157. Susiki (U.), Yoshimura (K.) et Takaishi (M.). — *Imp. coll. univ. agric. bull.* (Tokyo), 1907, **7**, 503.
158. Takaishi (H.). — *J. biochem. Tokyo*, 1932, **16**, 447.

159. Talbot. — *Endocrinology*, 1939, **24**, 872.
160. Taylor et Mitarb. — *Canad. med. ass., J.*, 1931, **24**.
161. Thanhauser (S. J.), Reichel (M.), Grattan (S. F.) et Maddock (S. J.). — *J. biol. chem.*, 1937, **121**, 697.
162. Thanhauser (S. J.), Reichel (M.), Grattan (S. F.) et Maddock (S. J.). — *J. biol. chem.*, 1938, **124**, 631.
163. Tollman, Drumond, Mc Intyre et Bisgara. — *Arch. surg.*, 1940, **40**, 43.
164. Umeno (M.). — *Biochem. Ztschr.*, 1931, **231**, 334.
165. Vasil'ev. — *Bull. biol. med. exp. U.R.S.S.*, 1939, **7**, 349.
166. Vermehren (M.). — *Acta med. Scan.*, 1939, **100**, 244.
167. Vermehren (M.). — *Acta med. Scan.*, 1939, **100**, 244.
168. Verzär. — *Biochem. Ztschr.*, 1935, **276**, 17.
169. Waldschmidt-Leitz (E.). — *Problemy biol. med.*, 1935, **615**.
170. Waldschmidt-Leitz (E.). — *Angew. chem.*, 1938, **51**.
171. Watson. — *Endocrinology*, 1940, **27**, 521.
172. Weil (L.). — *J. biol. chem.*, 1941, **138**, 375.
173. Weil (L.) et Russel (M. A.). — *J. biol. chem.*, 1940, **136**, 9.
174. Wilson (L. T.) et Hart (E. B.). — *J. dairy sci.*, 1932, **15**.
175. Winkelman et Schiffman. — 1939, **64**.
176. Woodard (H. P.) et Higinbotham (N. L.). — *Amer. J. cancer*, 1937, **31**.
177. Woodard (H. P.). et Craver. — *J. clin. invest.*, 1940, **19**.
178. Yaguda. — *Amer. J. clin. pathol.*, 1936, **6**.
179. Yeng Ping Chen, Freeman (S.) et Ivy (A. L.). — *J. biol. chem.*, 1940, **132**, 445.
180. Yieh et Wissler. — *Amer. poediat.*, 1938, **52**, 160.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction.

Intérêt physiologique et médical des phosphatases sanguines 9

Définition et classification des phosphatases 10
Isodynamie 11

Le système phosphatasique du sérum 13
Caractères des phosphatases sériques 13
Taux et dosage 14

Variations physiologiques de la phosphatasémie..... 17

Variations pathologiques de la phosphatasémie..... 20
Maladies osseuses 20
Maladies hépatiques 22
Néoplasmes 25
Etats pathologiques divers 28

Mécanisme de l'hyperphosphatasémie 30

Objet du travail 32

Chapitre I.

Etude générale du système phosphatasique du sérum à l'état normal et pathologique.

Dosage de l'activité phosphatasique 35

Système phosphatasique à l'état normal 38
Phosphomonoestérases 40
Pyrophosphatases 42
Activateurs 44

Mécanisme de l'hyperphosphatasémie 48

Discussion et Conclusions 52

CHAPITRE II.

Variations pathologiques de la phosphatasémie.

Maladies hépatiques 56
Cancers 63
Maladies osseuses 72
Etats pathologiques divers 73
Discussion et conclusions 77
Conclusions générales 87
Bibliographie 91

M. Declume, imprimeur, Lons-le-Saunier (31.2160).
Juillet 1945 « Dépôt légal » — 3e trimestre 1945 n° 3589
(2558-44-200).